



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2016055466

Datum 13 mei 2016  
Betreft GVS rapport 16/08 lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 8 februari 2016 (CIBG-16-1619) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie en tevens een farmaco-economische analyse.

Het Zorginstituut heeft de beoordeling van lumacaftor/ivacaftor inmiddels afgerond. Bij deze beoordeling heeft het Zorginstituut zich laten adviseren door twee commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), voor de wetenschappelijke afweging, en de Adviescommissie Pakket (ACP), voor de maatschappelijke afweging. De wetenschappelijke overwegingen treft u aan in het GVS-rapport, het farmacotherapeutisch rapport, het farmaco-economisch rapport en de budget-impact analyse. Het advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut treft u aan in de bijlage bij deze brief.

### **Achtergrond geneesmiddel en aandoening**

Lumacaftor/ivacaftor is geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. Lumacaftor/ivacaftor wordt toegevoegd aan een al bestaande behandeling (best ondersteunende zorg).

CF is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen. Hierdoor wordt het zout-watertransport verstoord, waardoor taai slijm ontstaat. CF leidt o.a. tot toenemende luchtweginfecties met onomkeerbare beschadiging van de longen en stoornissen in de spijsvertering. In Nederland is de mediane levensverwachting van patiënten met CF circa 40 jaar.

### **Samenvatting van de bevindingen**

#### *Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de GVS-criteria is lumacaftor/ivacaftor niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS.

#### **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**

dr. H. Schelleman  
T +31 (0)20 797 83 20

#### **Onze referentie**

2016055466

#### **Bijlagen**

1. GVS-rapport lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) (16/08)
2. Farmacotherapeutisch rapport
3. Farmaco-economisch rapport
4. Budget-impact analyse

Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald en tevens de kosteneffectiviteit en de budget-impact.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
13 mei 2016

**Onze referentie**  
2016055466

#### *Therapeutische waarde / effectiviteit*

De beoordeling resulteert in een therapeutische meerwaarde van lumacaftor/ivacaftor ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. Hiermee voldoet het middel aan het pakketcriterium 'effectiviteit'.

#### *Kosteneffectiviteit*

Het Zorginstituut concludeert dat de berekening van de kosteneffectiviteit van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De deterministische kosteneffectiviteitsratio die door de aanvrager is bepaald, wordt geschat op ongeveer €360.000 per QALY. Het Zorginstituut verwacht echter dat door de onzekerheden in de inputgegevens de werkelijke kosteneffectiviteit voor de Nederlandse situatie aanmerkelijk ongunstiger zal zijn dan de waarde die bepaald is door de aanvrager. Op basis van zijn eigen analyse concludeert de aanvrager dat de kans dat lumacaftor/ivacaftor een kosteneffectieve behandeling is, 0% bedraagt bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY. Het Zorginstituut deelt deze laatste conclusie.

#### *Noodzakelijkheid*

Cystische fibrose wordt beschouwd als een niet-curabele ziekte met een beperkte levensverwachting. De ernst van de ziekte wordt deels bepaald door het CFTR-genotype van de patiënt. De verwachte gemiddelde kosten van lumacaftor/ivacaftor zijn €170.000 per jaar en de behandelduur is levenslang. Gegeven de ernst van de aandoening en de hoge kosten voldoet het middel dus aan het criterium 'noodzakelijk te verzekeren zorg'.

#### *Budget impact/uitvoerbaarheid*

Het Zorginstituut verwacht dat 498 patiënten volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen voor de behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Rekening houdend met het aantal patiënten dat voldoet aan de geregistreerde indicatie van lumacaftor/ivacaftor, zal opname van lumacaftor/ivacaftor op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €84,4 miljoen. Echter, indien alle patiënten worden behandeld die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen, zullen de meerkosten €125,5 miljoen bedragen. Daarom is het bij opname in het GVS van belang om bijlage 2 voorwaarden te verbinden aan de vergoeding voor alleen die groepen in de geregistreerde patiëntenpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld. Daarnaast zou een gunstigere prijsstelling de uitvoerbaarheid van de toepassing van lumacaftor/ivacaftor bevorderen.

### **Advies van het Zorginstituut**

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid komt lumacaftor/ivacaftor niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

Lumacaftor/ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde en voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk. De geraamde meerkosten ten laste van het farmaciebudget bij deze indicatie zijn aanzienlijk, namelijk tussen de €84 en €125 miljoen. Hierbij is de kans op impliciete verdringing van andere, kosteneffectieve zorg hoog en dit leidt tot gezondheidsverlies op populatieniveau. Daarnaast is de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit. In het meest gunstige scenario bedraagt de kans dat lumacaftor/ivacaftor een kosteneffectieve behandeling is 0% bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY.

Het Zorginstituut komt tot de volgende conclusies:

- We kunnen geen realistische schatting van de kosteneffectiviteit geven, en kunnen de minister niet meegeven welke prijsreductie noodzakelijk is om in de buurt te komen van een acceptabele kosteneffectiviteit.
- De meerderheid van de patiënten reageert niet op de behandeling. Het is van belang om deze groep op voorhand van behandeling (en dus ook van vergoeding) te kunnen uitsluiten. De diagnostische test die hiervoor noodzakelijk is, is echter nog niet gevalideerd.
- We willen eventueel een hogere schatting van de kosteneffectiviteit dan de referentiewaarde accepteren op het moment dat een realistischere schatting van de kosteneffectiviteit mogelijk wordt en de fabrikant daarnaast transparant is over de wijze waarop de prijs van lumacaftor/ivacaftor tot stand is gekomen.
- Vergoeding van lumacaftor/ivacaftor vanuit het basispakket leidt tot impliciete verdringing van kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies.

Het weegt voor het Zorginstituut zwaar dat de fabrikant op dit moment geen realistische inschatting geeft van de kosteneffectiviteit en niet transparant is over de prijsopbouw van het geneesmiddel. Omdat opname van lumacaftor/ivacaftor bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begrensd budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, is een zorgvuldige vaststelling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk. Het is primair de verantwoordelijkheid van de fabrikant om hierover openheid van zaken te geven, zodat het Zorginstituut een weloverwogen advies kan formuleren waarbij bij uitzondering een eventuele hogere referentiewaarde dan €80.000 per QALY acceptabel is, én welke prijsreductie noodzakelijk is om dit te bereiken.

Het Zorginstituut is daarom van oordeel dat lumacaftor/ivacaftor vooralsnog niet in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Het Zorginstituut is zich daarbij bewust van de gevolgen voor de betreffende patiënten en hun omgeving. De fabrikant van lumacaftor/ivacaftor kan hierin nog verandering brengen. Dit kan door een beter onderbouwde schatting van de kosteneffectiviteit aan te leveren. Daarnaast kan met behulp van een gevalideerde diagnostische test de (kosten)effectiviteit van het geneesmiddel verbeteren door een betere patiëntselectie. Het Zorginstituut wil de nieuwe

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
13 mei 2016

**Onze referentie**  
2016055466

schatting van de kosteneffectiviteit in overweging nemen als de fabrikant daarnaast meer inzicht geeft in de prijsopbouw van lumacaftor/ivacaftor. Immers, naarmate de kosteneffectiviteit in belangrijker mate wordt gedreven door de prijsstelling, en de waarde van deze kosteneffectiviteitsratio een groter veelvoud is van de referentiewaarde, mogen hogere eisen gesteld worden aan het motiveren van deze prijsstelling.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
13 mei 2016

**Onze referentie**  
2016055466

Het Zorginstituut is bereid om, indien aan deze randvoorwaarden wordt voldaan, het product opnieuw aan de pakketcriteria te toetsen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

## Bijlage

Zorginstituut Nederland  
Pakket

### **Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van ivacaftor/lumacaftor (Orkambi®) bij cystische fibrose**

Datum  
13 mei 2016

Onze referentie  
2016055466

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de in de basisverzekering geïnvesteerde euro's maximale gezondheidswinst zouden moeten opleveren voor de bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 22 april 2016 over het pakketadvies ivacaftor/lumacaftor gesproken.

De commissie stelt vast dat er weliswaar sprake is van een effectief geneesmiddel, maar dat de klinische relevantie van dit effect beperkt is. In het klinisch onderzoek is gekeken of ivacaftor/lumacaftor de longfunctie verbetert. Dit is gemeten als de ppFEV1: de verbetering van de hoeveelheid lucht die een patiënt in een seconde kan uitblazen, uitgedrukt als percentage van het voorspelde volume van de betrokken patiënt. De onderzoeksresultaten laten zien dat deze verbetering 2 tot 3%, bedraagt, terwijl patiënten met de aandoening in dit stadium ongeveer 30% van hun longcapaciteit verloren zijn. Zij winnen dus relatief maar een klein gedeelte terug van hun verloren longcapaciteit door het geneesmiddel. Mede omdat er wel sprake is van een aanzienlijke afname (30 tot 40%) van het aantal opvlammingen van de ziekte, die vaak gepaard gaan met infecties die het longvolume (meestal tijdelijk) verder doen afnemen (exacerbaties), heeft de Wetenschappelijke Adviesraad toch een therapeutische meerwaarde toegekend aan de combinatie ivacaftor/lumacaftor.

De kosteneffectiviteit is echter zeer ongunstig en het model dat de fabrikant heeft aangeleverd is methodologisch onvoldoende onderbouwd. Dat wil zeggen dat de kosteneffectiviteit vermoedelijk nog ongunstiger is dan de ongeveer €360.000 per voor kwaliteit gecorrigeerd gewonnen levensjaar (QALY) waar de fabrikant op uit is gekomen.

De commissie heeft onderzocht of er toch redenen zijn om deze zeer ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren. Een argument dat daarvoor kan pleiten is dat het in theorie mogelijk is de effectiviteit van het geneesmiddel te verbeteren. In dit geval zou dat kunnen door middel van selectie vooraf van een groep patiënten die veel baat zal kunnen hebben bij het geneesmiddel. De methode die hiervoor wordt gebruikt, is echter nog niet gevalideerd en daarom is deze mogelijkheid nog met te veel onzekerheden omgeven.

De commissie komt daarom tot de conclusie dat er in dit geval geen redenen zijn om de zeer ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren en adviseert negatief over toelating van ivacaftor/lumacaftor tot het pakket.

De commissie voegt daar nog aan toe dat, wanneer er adviezen gegeven moeten worden met een grote impact als in het onderhavige geval, transparantie heel belangrijk is. Het gebrek aan transparantie over de prijsstelling van dit middel,

waaronder de commissie ook de prijsstelling in andere landen verstaat, maakt het rechtvaardig verdelen van publiek geld een lastige opgave.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Mocht de Minister besluiten een onderhandelingstraject over de prijs van dit geneesmiddel in te zetten, dan merkt de Commissie op dat een prijsreductie van ten minste 80% nodig is om de kosteneffectiviteit binnen aanvaardbare marges te brengen. Dat wil zeggen binnen een bandbreedte waarbij er nog maar een beperkte kans is dat opname van het geneesmiddel in de basisverzekering leidt tot verdringing van andere wel kosteneffectieve zorg voor andere groepen patiënten. Het is dan wel van belang dat de methodologische kwaliteit van het gehanteerde model op orde is. Verder adviseert de commissie ook heldere afspraken te maken over het formuleren en naleven van start- en stopcriteria en over onderzoek om de groep patiënten die veel baat heeft bij dit middel goed te selecteren.

**Datum**  
13 mei 2016

**Onze referentie**  
2016055466



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 16/08  
Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

Datum 12 mei 2016  
Status definitief





## Colofon

Volgnummer	2016014735
Zaaknummer	2015147954
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 Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

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

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9**

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

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—11**



## 1 Inleiding

In de brief van 8 februari 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®).

### 1.1 Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

#### *Samenstelling*

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 200/125 mg filmomhulde tablet.

#### *Geregistreerde indicatie*

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

#### *Dosering*

De aanbevolen dosering is twee tabletten (elke tablet bevat 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor), elke 12 uur oraal in te nemen. De totale dagelijkse dosis is dus 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor.

### 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 lumacaftor/ivacaftor is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen'. 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

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee lumacaftor/ivacaftor onderling vervangbaar is.

### 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of lumacaftor/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 kosteffectiviteit.





## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten: In twee fase II gerandomiseerde onderzoeken bewerkstelligde 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor bij patiënten  $\geq$  12 jaar met bevestigde CF die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen na 24 weken behandelen een significante verbetering op het primaire eindpunt longfunctie. De grootte van het effect op de absolute verbetering van de longfunctie bedroeg in beide studies  $\sim$ 3% ten opzichte van de uitgangswaarde. Dit is een relatief beperkt effect.

Daarnaast was in de gepoolde analyse na 48 weken behandelen een significante reductie in het aantal van pulmonaire exacerbaties (-39%), het aantal exacerbaties die aanleiding gaven tot ziekenhuisopname (-61%) en aantal exacerbaties die aanleiding tot het toedienen van intraveneuze antibiotica (-56%) t.o.v. placebo. Dit behandelings-effect is mogelijk klinisch relevant, maar om hier meer zekerheid over te krijgen zijn meer lange termijn gegevens nodig t.o.v. placebo. Op basis van de resultaten van interim analyse van een nog lopende niet-vergelijkende extensiestudie lijkt het effect van lumacaftor/ivacaftor behouden.

Ongunstige effecten: De meest voorkomende ongunstige effecten van lumacaftor/ivacaftor zijn dyspneu, diarree en misselijkheid. Over het algemeen waren de ongunstige effecten mild tot matig.

Ervaring: De ervaring met lumacaftor/ivacaftor is beperkt.

Toepasbaarheid: Behandeling met lumacaftor/ivacaftor is beperkt tot behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. Lumacaftor/ivacaftor is daarom bij 2/3 van de patiënten met CF niet toepasbaar. Er zijn geen contra-indicaties, maar toepassing van lumacaftor/ivacaftor bij getransplanteerde patiënten wordt niet aangeraden.

Gebbruiksgemak: De aanbevolen dosis is twee tabletten (elke tablet bevat 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor), elke 12 uur oraal in te nemen. De totale dagelijkse dosis 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel.

#### Conclusie:

Lumacaftor/ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €347.395 per LYG en van €359.981 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling. De aanvrager geeft aan dat de behandeling met lumacaftor/ivacaftor waarschijnlijk geen kosteneffectieve interventie is. Verder concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen voornamelijk van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €80.000 dan is de kans dat lumacaftor/ivacaftor kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling ongeveer 0%.

### **3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming**

Rekening houdend met het aantal patiënten dat zal worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor, 100% marktpenetratie en therapietrouw, en een therapeutische meerwaarde zal opname op lijst 1B van het GVS van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen gepaard gaan met totale meerkosten van €84,4 miljoen ten laste van het farmaciebudget. Als alle patiënten met een homozygote F508del mutatie worden behandeld zullen de meerkosten voor Nederland €125,5 miljoen zijn.

### **3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Op grond van de toetsing van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Plaatsing gaat gepaard met meerkosten voor het farmaciebudget van €84,4 tot €125,5 miljoen in 2018. De hoogte van de ICER maakt de kans dat lumacaftor/ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, zeer laag. De ICER wordt geschat op €359.981/QALY vanuit het maatschappelijk perspectief.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

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

Lumacaftor/ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. Lumacaftor/ivacaftor komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS en het een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. De ICER zoals uitgerekend door de aanvrager is €359.981/QALY en de kans dat lumacaftor/ivacaftor kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling is 0%. Echter, de kosteneffectiviteitsanalyse van lumacaftor/ivacaftor is vooralsnog van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Hierdoor kan het op dit moment nog niet opgenomen worden in het GVS. Indien lumacaftor/ivacaftor in het GVS wordt opgenomen, zijn de meerkosten €84,4 miljoen in 2018. Indien alle patiënten met een homozygote F508del mutatie worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor, dan zullen de meerkosten €125,5 miljoen bedragen. Toekomstige indicatie-uitbreiding van lumacaftor/ivacaftor kan tot aanzienlijke toename van deze meerkosten voor het farmaciebudget leiden.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch rapport voor  
lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) bij de  
behandeling van patiënten met cystische  
fibrose van 12 jaar of ouder en met een  
homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum        18 januari 2016  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015147954
Volgnummer	2016002355
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Vertex Pharmaceuticals BV



## Inhoud

### **Colofon—3**

### **Samenvatting—7**

<b>1</b>	<b>Inleiding—11</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Ziektebelasting—12
1.5	Onderzoeksvraag—13
<b>2</b>	<b>Methoden—15</b>
2.1	Literatuurstudie—15
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—19
2.3	Analyse techniek—19
2.4	Inputgegevens—23
2.4.1	Kosten voor België—32
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—33
2.6	Incrementele en totale effecten—41
2.7	Incrementele en totale kosten—41
2.8	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—41
2.9	Gevoeligheidsanalyses—42
<b>3</b>	<b>Discussie en Conclusie—45</b>
<b>4</b>	<b>Literatuur—47</b>





## Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing wordt uitgevoerd in samenwerking met het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) en de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) in België. Het rapport bevat aldus Nederlandse en Belgische data.

Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is geïndiceerd voor patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen. Vergoeding is aangevraagd voor deze geregistreerde indicatie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse en een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een patient level state transition model. De studieresultaten gemeten over een periode van 24 weken (TRAFFIC en TRANSPORT trials) en 24 weken extra uit de interim analyse van de PROGRESS studie zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk 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 lumacaftor/ivacaftor vergeleken met standaardbehandeling. De standaardbehandeling komt overeen met best ondersteunende zorg.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheid van 16,75 QALY per patiënt door inzet van lumacaftor/ivacaftor. De gemiddelde incrementele gezondheidswinst is 5,74 QALY per patiënt ten opzichte van standaardbehandeling.

### **Kosten**

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €2.284.071. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €2.065.755 ten opzichte van de kosten bij standaardbehandeling.

### **Kosteneffectiviteit**

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €347.395 per LYG en van €359.981 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling. De ICER zoals door de aanvrager berekend voor België is 413.314€.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor het variëren van de discount rate. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de geneesmiddelenkosten lumacaftor/ivacaftor en de parameters van de vergelijking om utiliteiten te berekenen.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat lumacaftor/ivacaftor kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000/QALY ongeveer 0% is. De gemiddelde ICER van de 500 simulaties die de fabrikant deed was €327.979 per QALY. De deterministische ICER is dus hoger dan de ICER die op basis van de PSA is berekend, als gevolg van een kleiner verschil in kosten en een groter verschil in effecten.

### **Eindconclusie**

De aanvrager geeft aan dat behandeling met lumacaftor/ivacaftor waarschijnlijk geen kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen. Daarbij geeft de aanvrager aan dat CF een weesziekte is en dat de behandeling met lumacaftor/ivacaftor de eerste behandeling is die de onderliggende proteïne defect in deze subgroep van CF-patiënten als mikpunt heeft.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De huidige analyse lijkt uit te gaan van het beste scenario en is de daadwerkelijke ICER hoogstwaarschijnlijk hoger.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De analyse techniek
  - Voor het berekenen van de kans op sterfte is het model van Liou et al. gebruikt. Het gebruikte model is al 15 jaar oud en er is een nieuwere versie beschikbaar, maar die is niet gebruikt door de aanvrager in de base-case analyse. In het nieuwe model zijn de parameters hetzelfde gebleven, maar de waarde van die parameters (coëfficiënten) zijn veranderd.
- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
  - Voor de extrapolatie van het behandel-effect op de  $ppFEV_1$  is er gebruik gemaakt van een schatter op basis van data uit de PROGRESS studie die niet statistisch significant is en een grote standard error heeft. De follow-up termijn was maximaal anderhalf jaar. Hierdoor is er grote onzekerheid over de extrapolatie van het behandel-effect op  $ppFEV_1$ .
  - In het model heeft lumacaftor/ivacaftor effect op zowel de  $ppFEV_1$  als op het aantal pulmonaire exacerbaties. Dit terwijl  $ppFEV_1$  zelf een invloed heeft op het aantal pulmonaire exacerbaties. Volgens de aanvrager hebben klinische experts de aanpak bevestigd, maar de mate van dubbeltelling is niet te verifiëren.

- De aanvrager geeft alleen de totale kosten van het overige geneesmiddelengebruik met daarin een onderscheid naar ppFEV<sub>1</sub> categorieën. Hierdoor is het onduidelijk wat voor geneesmiddelen patiënten ontvangen en wat de kosten daarvan zijn.
- Als gevolg daarvan is niet uit te sluiten dat er verschillen bestaan tussen de categorieën in welke geneesmiddelen worden gebruikt.
- De reiskosten van de patiënten van en naar zorgverleners is niet meegenomen in de base-case analyse, maar alleen in een extra scenarioanalyse.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
  - Een aantal parameters met parameteronzekerheid die wel zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse zijn niet meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Daarbij gaat het met name om de coëfficiënten om de utiliteiten te berekenen. Het is onduidelijk waarom dit niet gedaan is. Daarnaast wordt mede hierdoor de onzekerheid in de probabilistische gevoeligheidsanalyse onderschat.
  - Bij de PSA voor Nederland zijn er niet genoeg simulaties gedaan waardoor de resultaten niet stabiel zijn. Uit de resultaten blijkt wel dat er veel variatie is tussen de patiënten. In de PSA voor België zijn niet dezelfde parameters en de juiste standard errors meegenomen als in die voor Nederland.
  - Daarnaast mist er een scenario waarin alle patiënten met een homozygote F508del mutatie, dus ook jonger dan 12 jaar, behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor.

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €80.000 dan is de kosteneffectiviteit van lumacaftor/ivacaftor ten opzichte van de standaardbehandeling zeer ongunstig. De prijs van lumacaftor/ivacaftor moet met ongeveer 80% zakken voordat de ICER €80.000 wordt.

*Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), zoals afgerond in haar vergadering van 21 maart 2016.*

## Afkortingen

Bc	Burkholderia cepacia
BMI	Body Mass Index
CF	Cystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
DBC	Diagnose Behandel Combinatie
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 second
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
IV	Intravenous
PE	Pulmonaire exacerbatie
ppFEV <sub>1</sub>	Percentage predicted Forced Expiratory Volume in 1 second
QALY	Quality Adjusted Life Years (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren)
Sa	Staphylococcus aureus
WFA	Weight-for-age

## 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. Analooq is in de Belgische context een farmaco-economische analyse verplicht bij inschrijving van een specialiteit in klasse I, wanneer er aldus een meerwaarde-claim is.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor de patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut 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 de geregistreerde indicatie voor lumacaftor/ivacaftor. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen".

### 1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Cystische fibrose (ook bekend als Mucoviscidose of taaislijmziekte) is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen. Dat is het gen (chromosoom 7q34) dat codeert voor de productie van het eiwit cystic fibrose transmembrane conductance regulator (CFTR). Het CFTR-eiwit functioneert 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. De bijna 2000 bekende mutaties in het CFTR-gen leiden tot gebrekkige chloridekanalen en problemen met chloride- en watertransport over membranen in tal van organen.<sup>1</sup> De meest voorkomende mutatie is een deletie van drie base-paren waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt (F508del). Bij 88,5% van de Nederlandse patiënten komt deze mutatie op ten minste één chromosoom voor.<sup>2</sup>

Het verstoorde epitheliale chloridetransport en het hieraan gekoppelde verminderde watertransport leiden tot afwijkingen in de luchtwegen, maagdarmsstelsel en voortplantingssysteem. Sommige exocriene klieren gaan als gevolg hiervan een dik taai slijm produceren. Het gevolg daarvan zijn de recidiverende infecties van de luchtwegen door een verminderde natuurlijke afweer tegen bacteriën.

Gastro-intestinale symptomen, zoals meconiumileus, vorming van galstenen, slechte opname van voedingsstoffen, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie, komen ook vaak voor. De afname van de longfunctie (gemeten als expiratoir secondevolume (FEV<sub>1</sub>)) bij CF-patiënten is gemiddeld 1-3% per jaar. Verder krijgen oudere patiënten ook last van osteoporose, diabetes mellitus, levercirrose en fertiliteitstoornissen. Wanneer de aandoening ernstiger wordt kunnen haemoptysis en onherstelbare schade aan de longfunctie optreden.<sup>1</sup>

De chlorideconcentratie in het zweet is bij CF-patiënten verhoogd door de verminderde terugresorptie over het celmembraan van epitheelcellen in de zweetklier, en 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, aangezien bij gezonde mensen de Cl/Na ratio altijd <1 is. Bij milde vormen van CF kan de zweettest echter negatief zijn. Aangezien de zweettest een screeningstest is dienen positieve testuitslagen te worden bevestigd met DNA-onderzoek.<sup>1</sup>

### 1.3 Epidemiologie

Uit de Nederlandse CF registratie blijkt dat ruim 1.500 patiënten CF of een CF-gerelateerde ziekte hebben. In 2013 waren ruim 98% van de patiënten geïncubeerd in het register.<sup>3</sup> De patiëntenpopulatie die voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor in aanmerking komt is 12 jaar of ouder met een homozygote F508del mutatie. Van 95% van de Nederlandse patiënten is het genotype bekend en in totaal 53,1% van de patiënten hebben de homozygote F508del mutatie.<sup>3</sup> Dat komt overeen met 541 patiënten ouder dan 12 jaar met een homozygote F508del mutatie, waarvan 498 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Zoals al eerder aangegeven komt bij 88,5% van de Nederlandse patiënten de F508del mutatie op ten minste één chromosoom voor.<sup>2</sup> Epidemiologische gegevens voor België zijn gebaseerd op informatie beschikbaar uit het Belgisch Mucoviscidose Register (BMR). In 2013 waren er 1186 personen opgenomen in het register en het wordt geschat dat dit tenminste 90% van alle CF-patiënten in België betreft.<sup>4</sup> In België zijn, op basis van BMR gegevens, 515 patiënten die homozygoot zijn voor de F508del mutatie geregistreerd. Daarvan zijn 407 patiënten ouder dan 12 jaar en daarvan komen 336 patiënten in aanmerking voor behandeling.<sup>4</sup>

### 1.4 Ziektebelasting

Het taai slijm dat zich vormt bij CF zorgt voor slijmpluggen in de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia (zaadleiders) en darmen wat tot progressief functieverlies van die organen leidt. Het functieverlies van de long is de meest bepalende factor voor de prognose. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten is dan ook de irreversibele schade aan de longen.<sup>1</sup>

De ernst van de ziekte wordt deels bepaald door het CFTR-genotype van de patiënt. De aard van de mutatie en het feit of de mutatie homozygoot of heterozygoot aanwezig is speelt hierbij een rol. Bij zieke CF-patiënten worden homozygote mutaties of mutaties die zijn samengesteld ('compound' heterozygoot) waargenomen; in dat geval zijn beide allelen aangedaan maar niet met dezelfde mutatie. Draggers van slechts één gemuteerd allel lijden niet aan CF.

De WHO heeft geen ziektebelasting gegevens berekend specifiek voor cystische fibrose. Wel is de ziektebelasting bepaald voor de categorie 'COPD en andere luchtweginfecties'. Voor milde luchtweginfecties wordt een ziektebelasting van 0,015 toegekend. Voor ernstige luchtweginfecties, die niet ongewoon zijn bij CF, wordt een ziektebelasting van 0,383 (95% BI 0.259-0.528) gehanteerd.<sup>5,6</sup>

In Nederland is de mediane levensverwachting in de afgelopen 25 jaar toegenomen tot boven de 40 jaar.<sup>1</sup> Echter sterfte van jongvolwassenen is niet ongewoon.

De gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> voor Nederlandse CF-patiënten met een F508del mutatie is voor kinderen tussen de 12 en 17 jaar 83,2% en voor volwassenen 62,7%. Van enkele klinische parameters is bekend dat zij voorspellend zijn voor ziekteprogressie en overleving: de voorspelde FEV<sub>1</sub> waarde (volume uitademing in 1 seconde); patiënten die >2 pulmonaire exacerbaties per jaar doormaken hebben een driemaal hogere kans op overlijden of longtransplantatie, dan patiënten die één pulmonaire exacerbatie per jaar doormaken; BMI is gecorreleerd met FEV<sub>1</sub> 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 lumacaftor/ivacaftor in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in lumacaftor/ivacaftor in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van lumacaftor/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.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Embase (inclusief Medline), Cochrane Library en EBSCO host op 22 september 2015. De volgende inclusiecriteria werden daarbij gebruikt: alle interventies op het gebied van CF, kosten per QALY, kosten per gewonnen levensjaar, andere uitkomsten gerelateerd aan kosteneffectiviteit, alle typen economische evaluaties maar exclusief reviews, letters, commentaren en individuele ziektebeschrijvingen (case reports). Daarnaast is door de aanvrager ook nog gezocht in de 'grijze' literatuur.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabel 1 geeft weer welke klinische studies zijn gebruikt.



**Tabel 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

Naam studie en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
TRAFFIC (studie 809-103) <sup>7</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, multicenter Fase III studie	1112	CF ≥ 12 jaar; zweetchloride ≥ 60 mmol/l; homozygoot F508del mutatie; PPF <sub>1</sub> ≥40% en ≤90%	Lumacaftor 600 mg eenmaal daags +ivacaftor 250 mg tweemaal daags versus placebo	24 weken	Primair: ΔPPF <sub>1</sub> na 16 en 24 weken Secundair: ΔFEV <sub>1</sub> ; BMI; CFQ-R; pulmonaire exercerbatie; veiligheid
TRANSPORT (studie 809-104) <sup>7</sup>				Lumacaftor 400 mg tweemaal daags + ivacaftor 250 mg tweemaal daags versus placebo		
PROGRESS (studie 809-105) <sup>8</sup>	Fase III, dubbelblind extentie onderzoek van TRAFFIC en TRANSPORT (onderdeel A) en cohort 4 uit fase II studie 102 (onderdeel B)	1165	Onderdeel A: idem aan TRAFFIC en TRANSPORT  Onderdeel B: CF ≥ 18 jaar; zweetchloride ≥ 60 mmol/l; heterozygoot F508del mutatie; PPF <sub>1</sub> ≥40%	Onderdeel A: Lumacaftor 600 mg eenmaal daags +ivacaftor 250 mg tweemaal daags of Lumacaftor 400 mg tweemaal daags + ivacaftor 250 mg tweemaal daags (n=1031) versus geen behandeling (n=19)  Onderdeel B (n=115): lumacaftor 400 mg tweemaal daags + ivacaftor 250 mg tweemaal daags	48-96 weken	Primair: veiligheid Secundair: ΔPPF <sub>1</sub> ; BMI; CFQ-R; pulmonaire exercerbatie;



## 2.2 Keuze vergelijkende behandeling

Lumacaftor/ivacaftor in combinatie met de standaardbehandeling wordt vergeleken met alleen standaardbehandeling, wat overeenkomt met best ondersteunende zorg. De huidige standaardbehandeling bestaat uit wat de patiënt nu voor medicamenteuze behandelingen krijgt van de behandelend arts. De behandeling is gericht op het onder controle houden van de symptomen, het behouden van de longfunctie en het proberen om complicaties (zoals infecties) te voorkomen. De behandeling is afgestemd op de individuele patiënt en bevat over het algemeen profylactische geneesmiddelen en supplementen zoals pancreasenzym-suppletie-therapie, voedings- en vitaminesupplementen, orale en vernevelde antibiotica, vernevelde mucolytica en fysiotherapie.

Conclusie: Het Zorginstituut is akkoord met de keuze voor de vergelijkende behandeling.

## 2.3 Analyse techniek

### Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met lumacaftor/ivacaftor aan te kunnen tonen.

### Economisch model

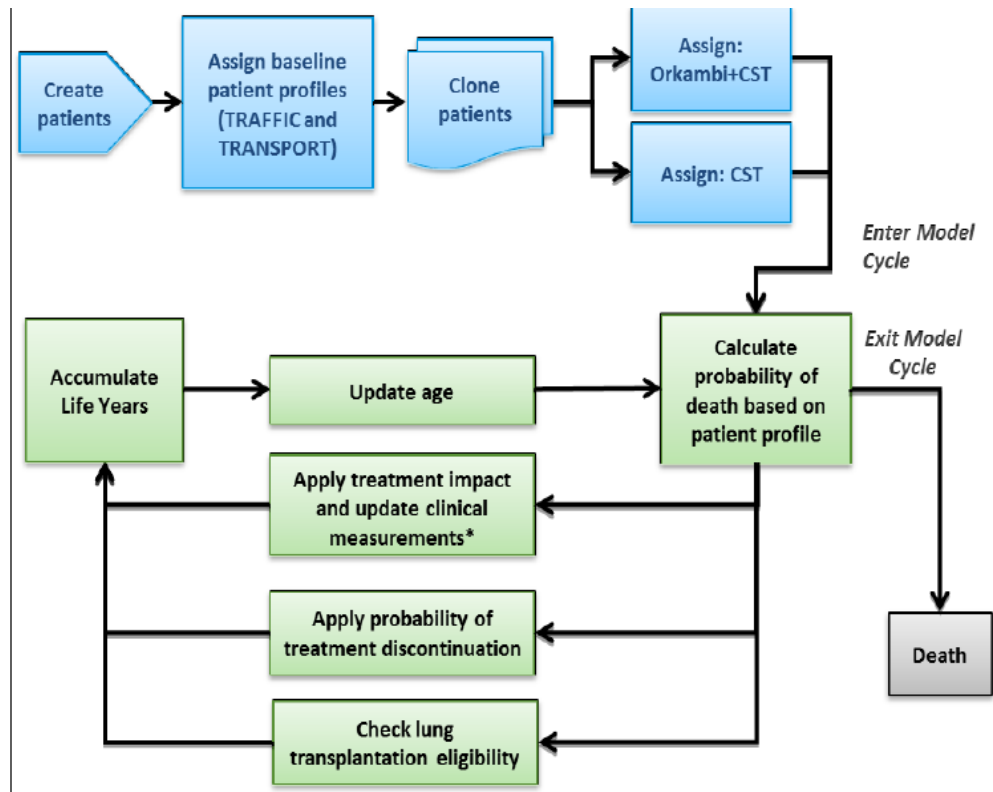
#### *Modelstructuur, beschrijving cohort en gezondheidstoestanden*

Een patient-level state transition model is gebruikt om de klinische uitkomsten, kwaliteit van leven en kosten van lumacaftor/ivacaftor ten opzichte van de standaardbehandeling te schatten.

Volgens de aanvrager heeft een individual patient-level simulatie een aantal voordelen bij het ziektegebied, omdat het mogelijk is om zowel de heterogeniteit in ziektekenmerken tussen patiënten en om tijdsafhankelijke patiëntenkenmerken en behandel-effecten die de overleving beïnvloeden mee te nemen. Daarnaast is het, volgens de aanvrager, door het gebruik van dit type model mogelijk om individuele baseline patiëntenkenmerken uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies te gebruiken.

In het model worden de data van de 1.097 individuele patiënten waarvan de ppFEV<sub>1</sub> data op baseline beschikbaar waren uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies gebruikt. In het model worden uit de patiëntenpopulatie van de TRAFFIC<sup>7</sup> en TRANSPORT<sup>7</sup> studies in totaal 1.000 individuele patiëntenprofielen random geselecteerd (met terugleggen).<sup>7</sup> Deze groep van 1.000 patiënten wordt daarna exact gekopieerd (in figuur 1 'clone patients') waardoor er twee compleet identieke groepen van 1.000 patiënten zijn. In het model krijgt daarna een groep lumacaftor/ivacaftor naast de huidige individuele standaardbehandeling en de andere groep alleen de huidige individuele standaardbehandeling. Elke patiënt ging daarna door het model door middel van Monte Carlo simulatie. Voor het berekenen van de resultaten is dit proces voor de base-case analyse zes keer herhaald. De aanvrager geeft aan dat hiervoor is gekozen om ervoor te zorgen dat de eindresultaten stabiel zijn en niet bovenmatig zijn beïnvloed door stochastische variatie. In de probabilistische gevoeligheidsanalyse is bovenstaande procedure 1.000 herhaald om de invloed van de random variatie in parameterwaarden te beoordelen.

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. De klinische parameters die worden bijgehouden in het model zijn ppFEV<sub>1</sub>, de kans op en het aantal pulmonaire exacerbaties, incidentie van diabetes, infecties en de WFA z-score (gewicht per leeftijd/Weight-for-age). Daarnaast wordt ook elke cyclus de leeftijd en kans op longtransplantatie, bijwerkingen en het stoppen met de behandeling bijgehouden.



**Figuur 1: Modelstructuur van het individual level state-transition microsimulation model voor lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen.**

Het ziekteprogressie model dat achter het economische model zit houdt negen patiëntenkarakteristieken bij waarvan bekend is dat ze de overleving bij CF voorspellen. Het ziekteprogressie model is gebaseerd op een studie van Liou et al. uit 2001.<sup>9</sup> Hiervoor is data uit het Amerikaanse CF-cohort van 1993-1997 gebruikt in plaats van uit het cohort van 2005-2010 dat ook beschikbaar is. In het model worden de volgende factoren meegenomen: ppFEV<sub>1</sub>, pulmonaire exacerbaties (PE), WFA z-score, pancreasinsufficiënte, diabetes, besmetting met Burkholderia cepacia (Bc) en/of Staphylococcus aureus (Sa), leeftijd en geslacht. Deze patiëntenkarakteristieken en klinische karakteristieken worden gedurende de tijd bijgewerkt. Daarnaast wordt ook steeds de individuele sterftekans op basis van de individuele karakteristieken beoordeeld en bijgewerkt in iedere cyclus. Op basis van de klinische studies wordt verwacht dat lumacaftor/ivacaftor invloed heeft op de ppFEV<sub>1</sub>, WFA z-score en het risico op PE en deze factoren beïnvloeden weer het risico op overleving, kwaliteit van leven en kosten.

Individuele sterfte is berekend door leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte te gebruiken op basis van een Cox proportional hazard afkomstig van Liou et al.<sup>9</sup> voor de algemene CF populatie uit het Verenigd Koninkrijk aangepast aan de individuele patiëntenkarakteristieken. Hiervoor is gekozen omdat er volgens de aanvrager geen Nederlandse gegevens beschikbaar waren.

Voor opvolgende cycli is het model van Liou gebruikt om de hazard van de patiënt bij te werken op basis van veranderingen in relevante klinische karakteristieken in de vorige cyclus.<sup>9</sup> In 2015 is er een vernieuwde versie gepresenteerd van het model uit 2001. Daaruit bleek dat dezelfde parameters nog de sterfte voorspellen. Uit die analyse bleek dat de sterfte in de latere cohorten is gedaald als gevolg van een verbetering in de klinische karakteristieken, waardoor het tempo van de ziekteprogressie afneemt. Echter de relatie tussen de specifieke ziekte-ernst en sterfte is hetzelfde gebleven. Dus patiënten zelf verslechteren minder snel, maar de sterfte bij een specifieke toestand is niet veranderd. Hierdoor is het volgens de aanvrager nog steeds mogelijk om dit specifieke model te gebruiken. Het is echter niet duidelijk waarom er niet voor is gekozen om het model met de nieuwe data te gebruiken, mede omdat de coëfficiënten wel is veranderd.

Uit het model komen gemiddelde levensjaren, QALYs en kosten, maar ook incrementele uitkomsten, ICERs en andere klinische uitkomsten zoals mediane overleving, gemiddelde tijd in ppFEV<sub>1</sub> states, cumulatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub>, aantal pulmonaire exacerbaties (levenslang en jaarlijks), ontvangen van longtransplantatie en gemiddelde tijd tot een longtransplantatie.

#### *Modelaannames*

De modelaannames die volgens de aanvrager zijn gedaan zijn terug te vinden in onderstaande tabel 2. Het Zorginstituut kan zich alleen niet vinden in de redenering waarom niet de utiliteiten uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies zijn gebruikt.

**Tabel 2: Overzicht van gedane aannames**

<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
Jaarlijkse afname van de leeftijdsafhankelijke ppFEV <sub>1</sub> voor de standaardbehandeling is geschat op basis van een observationele studie met Amerikaanse en Canadese patiënten. De studies rapporteerden ook de afname bij patiënten met een homozygote F508del mutatie. De afname bij patiënten behandeld met lumacaftor/ivacaftor is gebaseerd op data uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies.	7, 10, 11
De functies om overleving en PE rate te bepalen zijn gebaseerd op studies met alle CF genotypen. Vanwege de aanpassing in het Cox proportional hazard model wordt de aanname gedaan dat deze overlevingscurves geschikt zijn voor de patiëntenpopulatie in het model	9
De onderliggende survivalfunctie aangepast aan het Cox proportional hazard model is gebaseerd op de Britse populatie. De aanname dat de Britse en de Nederlandse CF populaties vergelijkbaar zijn qua overleving is bevestigd door Nederlandse experts. Er is daarbij aangenomen dat de impact van de factoren die overleving voorspellen in Liou et al. constant is en toepasbaar is op patiënten met een homozygote F508del mutatie. In een recente presentatie van Liou et al. kwam naar voren dat de factoren die mortaliteit voorspellen hetzelfde zijn gebleven over de jaren. Hoewel de ziekteprogressie de afgelopen jaren is afgenomen, is de overleving vanuit bepaalde gezondheidstoestanden weinig veranderd.	9, 12, 13
Utiliteiten in de TRAFFIC en TRANSPORT studies waren hoog, omdat CF-patiënten hun kwaliteit van leven als normaal zien zelfs als anderen hen als erg ziek beoordelen. Dit komt omdat ze geboren zijn met de ziekte. Daarom scoren CF-patiënten hun kwaliteit van leven als hoog, zoals gezien in de studie van Wahl et al. In het model is er indirect gebruik gemaakt van de utiliteiten uit de TRAFFIC en TRANSPORT. In de formule	14, 15



---

om de utiliteiten te berekenen zijn ook de ppFEV <sub>1</sub> en het aantal pulmonaire exacerbaties als voorspellers meegenomen van de utiliteit.	
Gegevens over zorggebruik zijn niet beschikbaar voor de Nederlandse populatie. De aanname is gedaan, in overleg met een klinische expert, dat het Britse zorggebruik representatief is voor het zorggebruik in de Nederlandse CF-populatie met een homozygote F508del mutatie. Voor België zijn de gegevens met betrekking tot het zorggebruik niet gevalideerd.	12
In het model wordt aangenomen dat wanneer de ppFEV <sub>1</sub> onder de 30% zakt, de patiënt in aanmerking komt voor een longtransplantatie. Deze aanname is gebaseerd op de Nederlandse behandelrichtlijn.	16
In de base-case analyse wordt aangenomen dat 6,8% van de patiënten die behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor stoppen met de behandeling in de eerste 24 weken. Dit is gebaseerd op gegevens uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies. De meeste patiënten die stoppen, doen dat in de eerste twee weken van de behandeling.	7, 10
De therapietrouw bij de behandeling met lumacaftor/ivacaftor in de studies was 96,46%. In Nederland wordt door de aanvrager een hoge therapietrouw verwacht vanwege de levering aan huis voor alle CF-patiënten. Deze kosten van het thuis afleveren wordt volgens de aanvrager door de firma betaald. Het is onduidelijk wat de verwachte therapietrouw in België is. Het lijkt waarschijnlijk dat de symptomen terugkeren zodra de patiënt stopt met de behandeling.	7, 10
Aanname dat geslacht, Sa of Bc niet verandert na baseline tijdens de levensduur van een patiënt en dat dit niet verschilt tussen de behandelgroepen	Aanname

---

#### *Tijdshorizon en cyclusduur*

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 tijdshorizon in de base-case analyse is levenslang. De cyclusduur in het model is vier weken voor de eerste twee jaar en daarna is de cyclusduur één jaar. In het model is aangegeven dat het maximum aantal cycli 125 bedraagt wat neerkomt op maximaal 100 jaar.

#### *Perspectief*

Volgens de Nederlandse 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. Voor de Belgische analyse is het gezondheidsperspectief gebruikt zoals voorgeschreven door de richtlijn.

#### *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%. Voor de Belgische analyse zijn de toekomstige kosten gedisconteerd met 3% en de toekomstige effecten met 1,5%.

Discussie analyse techniek:

Het model van Liou wordt gebruikt om de individuele sterftetekans te berekenen. Echter de gebruikte versie van dit model is 15 jaar oud en er zijn voor de gebruikte coëfficiënten recentere waarden beschikbaar. Het Zorginstituut had liever gezien dat die gebruikt zouden worden.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek, maar had in de base-case analyse de meeste recente versie van het model van Liou et al. willen zien.

## 2.4 Inputgegevens

### Studiepopulatie

De doelpopulatie in het model zijn patiënten ouder dan 12 jaar met een CF diagnose die een homozygote F508del mutatie hebben. In de base-case analyse zijn de meeste patiëntenkarakteristieken op baseline direct afkomstig van de baseline karakteristieken van de patiënten die geïnccludeerd waren in de TRAFFIC en TRANSPORT studies. Een deel van de kenmerken van de populatie in de studies wordt in tabel 3 vergeleken met de patiënten in het Nederlandse CF-register.

**Tabel 3: Patiëntkenmerken bij behandeling met lumacaftor/ivacaftor en patiënten in Nederlandse CF-register**

	TRAFFIC/TRANSPORT studies <sup>7</sup>	Nederlands register <sup>a,3</sup>
leeftijd (gemiddeld)	26	25,4
Geslacht (percentage vrouw)	49%	42,5%
WFA z-score	-0.405	Niet bekend <sup>b</sup>
ppFEV <sub>1</sub>	60%	69%

<sup>a</sup> Populatie met een F508del mutatie

<sup>b</sup> Data uit de TRAFFIC/TRANSPORT studies zal hiervoor gebruikt worden

Data over de prevalentie van diabetes, Sa en Bc infecties waren niet beschikbaar en deze gegevens zijn daarom afkomstig van het Nederlandse CF-register voor de F508del populatie. Patiënten in het model kregen op baseline de status van de drie condities op basis van deze percentages toegewezen. Een overzicht hiervan is te vinden in tabel 4. De status van een Sa of Bc infectie bleef daarna ongewijzigd. Iedere patiënt zonder diabetes op baseline kan in iedere cyclus diabetes ontwikkelen. Omdat deze gegevens niet beschikbaar waren uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies of uit het Nederlandse register is de jaarlijkse incidentie gestratificeerd naar leeftijd en geslacht afkomstig van de studie van Adler et al. (2008)<sup>19</sup> waarvoor gegevens uit het Britse CF-register zijn gebruikt.

**Tabel 4: Prevalentie van comorbiditeiten in F508del populatie in Nederlandse CF-register<sup>20</sup>**

	6-11 jaar	12-17 jaar	≥18 jaar
% Sa	42,7%	54,5%	36,5%
% Bc	0,8%	1,40%	3,30%
% Diabetes	4,8%	25,5%	46,0%

Sa: Staphylococcus aureus

Bc: Burkholderia cepacia

## Effectiviteit

### Mortaliteit/overleving

In het model wordt de individuele patiëntensterfte geschat door de achtergrondsterfte aan te passen met behulp van de hazards die zijn afgeleid van het Britse CF register. Er is volgens de aanvrager één studie beschikbaar met Nederlandse overlevingsdata, Slieker et al. (2005).<sup>21</sup> Echter de overlevingscurves uit die studie waren niet gedetailleerd genoeg om een parametrische survivalanalyse voor de gehele CF-gerelateerde sterfte mee te schatten. Daarom is er gebruik gemaakt van overlevingsdata op basis van het Britse register.<sup>22</sup> Volgens klinici zijn die data representatief voor Nederland. De berekende mediane overleving voor de standaardbehandeling is vergelijkbaar met de mediane overleving in Nederland. Complete overlevingsdata zijn niet beschikbaar in het jaarverslag van de Britse CF-register<sup>22</sup>, maar er zijn wel statistische distributies gemaakt op basis van de geobserveerde data en toekomstige overleving is geschat door de overlevingscurves te extrapoleren.<sup>22</sup> De overlevingsanalyse is gebaseerd op de overleving van 6.082 patiënten uit de geboortecohorten 1985-2008.

Voor het digitaliseren van de gepubliceerde curves is het programma Engauge Digitizer gebruikt. Daarmee zijn op basis van de gedigitaliseerde curves gesimuleerde patient-level data gegenereerd. Verschillende parametrische verdelingen zijn daarna getest en de fit is beoordeeld op basis van de statistische fit, of de fit op het oog plausibel was ten opzichte van de Kaplan-Meier curves en of de geschatte overleving klinisch plausibel was.<sup>23,24</sup> In tabel 5 staan de geschatte mediane overleving en fit statistieken voor elke distributie. Daaruit komt naar voren dat Weibull de beste schatting geeft en die is dan ook gebruikt in de base-case analyse. De mediane overleving geschat met de Weibull functie is 40,8 jaar. Voor de analyse is gebruik gemaakt van de data uit de geboortecohorten tussen 1985 tot 2008 en deze data bevatten volgens de aanvrager dus de informatie voor de relevante populatie in het model, zijnde patiënten vanaf 12 jaar. Deze leeftijdsgrens is volgens de aanvrager ook de reden om geen gebruik te maken van recentere cohorten, omdat deze patiënten nog geen 12 jaar zijn.

**Tabel 5: Mediane schatting en fit statistiek voor 1985-2008 geboortecohorten**

	Voorspelde mediane overleving (jaren)	AIC* <sup>a</sup>	BIC* <sup>b</sup>
Weibull	40,8	702.626	715.589
Log-normal	83,3	740.975	753.938
Log-logistic	44,6	703.470	716.433
Exponential	372,7	850.475	856.956
Generalised gamma	37,7	703.811	723.256
Gompertz	30,6	702.588	715.551

\* Een lagere waarde duidt op een betere fit

<sup>a</sup> Akaike Information Criterion

<sup>b</sup> Bayesian Information Criterion

De geslachts- en leeftijdsspecifieke overlevingsschatting in het model mochten niet onder de overlevingscurve van de algemene Nederlandse bevolking komen. Om de overleving van individuele patiënten beter te schatten is de hazard functie gefit op de Britse CF-register populatie aangepast om de voorspellende patiënt-karakteristieken mee te nemen. De patiëntkarakteristieken die meegenomen zijn in het op de studie van Liou et al.<sup>9</sup> gebaseerde model, de bijbehorende coëfficiënten en de referentiewaarden staan in tabel 6.

**Tabel 6: Patiëntkarakteristieken en coëfficiënten Liou et al. overlevingsfunctie**

<i>Patiëntkarakteristieken</i>	<i>Coëfficiënt</i>	<i>Gemiddelde waarde in referentiepopulatie</i>
Leeftijd (per jaar)	0,011	19,6*
ppFEV <sub>1</sub> (per percentagepunt)	-0,042	73,2*
Geslacht (man=0)	0,150	0,467*
WFA z-score	-0,280	-0,85 <sup>a</sup>
Toereikendheid pancreas (ja=1)	-0,140	0,126 <sup>b</sup>
Diabetes mellitus (ja=1)	0,440	0,187
Sa (ja=1)	-0,250	0,179
Bc (ja=1)	1,410	0,034
Jaarlijks aantal exacerbaties (max 5)	0,350	1,1 <sup>c</sup>
Exacerbaties X Bc	-0,280	0,037 <sup>d</sup>

\*Gebaseerd op Britse CF-register populatie om overeen te komen met Britse overlevingscurves

<sup>a</sup> Gebaseerd op Liou et al.<sup>9</sup>

<sup>b</sup> Gebaseerd op US CF register<sup>25</sup> % patiënten dat pancreassupplement nodig heeft

<sup>c</sup> Intraveneus antibiotica gebruik per CF-patiënt als een proxy voor aantal exacerbaties

<sup>d</sup> Aanname gelijk aan gemiddelde Bc vermenigvuldigd met gemiddelde aantal exacerbaties

#### *Klinisch effect – ppFEV<sub>1</sub>*

Lumacaftor/ivacaftor had in de klinische studies (TRAFFIC, TRANSPORT en PROGRESS) een positief effect op ppFEV<sub>1</sub> door het afremmen van het verslechteren van de longfunctie.

Voor de eerste 24 weken is het aangenomen dat de ppFEV<sub>1</sub> van patiënten die behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor toeneemt met 2,8 procentpunten op week 16 ten opzichte van baseline en dat die tot week 24 constant blijft. Voor de patiënten die alleen de standaardbehandeling krijgen verandert de ppFEV<sub>1</sub> gedurende de eerste 24 weken niet.

Na de eerste 24 weken neemt de longfunctie in beide groepen weer af. Een overzicht daarvan is te zien in tabel 7. De gegevens over de leeftijdsafhankelijke afname in longfunctie bij de patiëntengroep met alleen standaardbehandeling is gebaseerd op een observationele studie in de Verenigde Staten en Canada met daarin alle genotypen.<sup>10,11</sup> De jaarlijkse verandering in ppFEV<sub>1</sub> voor patiënten behandeld met lumacaftor/ivacaftor is gebaseerd op de klinische studies TRANSPORT, TRAFFIC en PROGRESS.<sup>7,8</sup> De daling van de ppFEV<sub>1</sub> is berekend vanaf week 4 om de initiële stijging in ppFEV<sub>1</sub> uit te sluiten en komt neer op -0.68% onafhankelijk van de leeftijd. Echter uit de berekening blijkt dat deze afname niet statistisch significant is en er ook een grote standard error van 0,43 is. De invloed van deze constante jaarlijkse daling van ppFEV<sub>1</sub> bij lumacaftor/ivacaftor zal onderzocht moeten worden in scenarioanalyses: a) een hazard ratio voor de daling van ppFEV<sub>1</sub> voor beide behandelgroepen en b) leeftijdsafhankelijke verandering in ppFEV<sub>1</sub> voor beide groepen.

**Tabel 7: Leeftijdsafhankelijke verandering in ppFEV<sub>1</sub> (jaarlijks)**

<i>Leeftijd</i>	<i>Standaardbehandeling</i>	<i>Lumacaftor/ivacaftor</i>
<18 jaar	-2,34%	-0,68% (70,9% behandel-effect)
18-24 jaar	-1,92%	-0,68% (64,6% behandel-effect)
≥25 jaar	-1,45%	-0,68% (53,1% behandel-effect)

Berekening % behandel-effect: 1-(-jaarlijkse afname lumacaftor/ivacaftor / -jaarlijkse afname standaardbehandeling)

#### *Klinisch effect – Pulmonaire exacerbatie*

Om het aantal pulmonaire exacerbaties te berekenen voor patiënten die alleen standaardbehandeling krijgen is een leeftijdsafhankelijke vergelijking toegepast die de ppFEV<sub>1</sub> als voorspeller van het verwachte aantal exacerbaties gebruikt. Dit is berekend met onderstaande formule:

$$\text{rate} = ae^{-b \times \text{FEV}_1}$$

Voor de patiënten onder de 18 jaar is de  $a$  8.594 en de  $b$  0,035 en voor patiënten ouder dan 18 jaar is de  $a$  3.789 en de  $b$  0,026.<sup>15</sup> Deze vergelijking is gebruikt voor elke cyclus in het model.

In de TRAFFIC en TRANSPORT studies is naar voren gekomen dat behandeling met lumacaftor/ivacaftor voor een daling in het aantal exacerbaties (-39%) zorgt. Tevens ziet men een daling van 56% van het aantal exacerbaties waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica nodig is en een daling van 61% voor de exacerbaties waarbij de patiënt met worden opgenomen in het ziekenhuis.<sup>7</sup> Om het aantal exacerbaties te berekenen voor patiënten die behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor is er een rate ratio van 0,442 gebruikt. Volgens de aanvrager is deze rate ratio gebaseerd op data uit de TRANSPORT en TRAFFIC studies door te kijken naar het verschil in events tussen de twee behandelgroepen.

Er lijkt verder een dubbeltelling op te treden van het behandeldeffect, omdat er een behandeldeffect van lumacaftor/ivacaftor wordt meegenomen op de ppFEV<sub>1</sub> als op het aantal pulmonaire exacerbaties. De aanvrager geeft daarbij aan dat hoewel ppFEV<sub>1</sub> en het aantal pulmonaire exacerbaties inderdaad deels gerelateerd zijn, deze uitkomsten in het model toch grotendeels onafhankelijk van elkaar zijn. Het behandeldeffect van lumacaftor/ivacaftor op het aantal pulmonaire exacerbaties wordt slechts gedeeltelijk veroorzaakt door veranderingen in de ppFEV<sub>1</sub>. Volgens de aanvrager heeft de verbetering van de FEV<sub>1</sub> een klein indirect effect op het aantal pulmonaire exacerbaties. Volgens de aanvrager hebben klinische experts aangegeven dat deze aanname klinisch plausibel is.

#### *Klinisch effect – WFA z-score*

Een absolute verandering in WFA z-score van 0,068 is toegepast in week 24 voor alle patiënten die behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor en die is gebaseerd op de verbetering zoals gezien in de TRAFFIC en TRANSPORT studies.<sup>26</sup> Het is daarnaast aangenomen dat WFA z-scores onveranderd blijven gedurende de looptijd van het model.

#### *Klinisch effect – Stoppen met behandeling en therapietrouw*

In de base-case analyse stopt 6,8% van de patiënten met lumacaftor/ivacaftor in de eerste 24 weken wat overeenkomt met een jaarlijkse kans van 14,2%.<sup>7,17,18</sup> Daarbij is de aanname gedaan dat de patiënt na 24 weken alleen stopt met de behandeling als deze een longtransplantatie krijgt of sterft. De aanvrager geeft aan dat er voor deze aanname is gekozen omdat het moeilijk is om voor de langere termijn de kans op stoppen met behandeling te voorspellen. Deze onzekerheid is daarom meegenomen in scenarioanalyses. Het behandeldeffect is verder hetzelfde voor patiënten die stoppen met behandeling in de eerste 24 weken ten opzichte van de patiënten die doorgaan met de behandeling in de eerste 24 weken. Dit omdat de schatting van het behandeldeffect gedurende de studieperiode gebaseerd is op de intention-to-treat analyse

De therapietrouw voor de patiëntenpopulatie is bepaald met data uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies en is geschat op 96,46%.<sup>7</sup> De aanvrager geeft zelf aan dat dit percentage zeer hoog is zeker voor een levenslange behandeling van een chronische ziekte als CF.

Daarom is de onzekerheid hierover ook meegenomen in een scenarioanalyse.

#### *Klinisch effect – Longtransplantatie*

In het model is aangenomen dat in het geval dat de ppFEV<sub>1</sub> van een patiënt onder de 30% zakt de patiënt in aanmerking komt voor een longtransplantatie. Dit is gebaseerd op de studie van Liou et al.<sup>27</sup> waarin naar voren kwam dat een patiënt vooral profiteert van een longtransplantatie als de ppFEV<sub>1</sub> minder dan 30% is.<sup>27</sup> Of de patiënt die in aanmerking komt voor een longtransplantatie er daadwerkelijk één krijgt hangt van verschillende factoren af, die niet meegenomen zijn in het model, bijvoorbeeld voldoen aan eisen wachtlijst, de beschikbaarheid van een donororgaan. Aangezien er geen gegevens zijn in het Nederlandse register over de kans op het krijgen van een donorlong zijn hiervoor gegevens uit de studie van Whiting et al.<sup>15</sup> gebruikt die bevestigd zijn door het Britse CF-register.<sup>15</sup> Deze kans is 15% en onafhankelijk van eerdere behandeling. De gevolgen van een longtransplantatie is een verandering in utiliteit, additionele kosten, stoppen met lumacaftor/ivacaftor en een verandering in de sterftetekans. Er zijn geen Nederlandse gegevens beschikbaar voor de verandering in sterftetekans en daarom zijn deze gebaseerd op data van de International Society for Heart and Lung Transplantation.<sup>28</sup> Uit deze gegevens blijkt dat de sterftetekans één jaar na transplantatie 15,2% is en de daaropvolgende jaren 6,1%.

#### *Klinisch effect – Bijwerkingen*

De bijwerkingen die in ≥ 5% van de patiënten werden gezien met lumacaftor/ivacaftor en waarvan ≥1% te zien was met de groep patiënten die alleen de standaardbehandeling kregen zijn meegenomen in het model. Bijwerkingen zijn daarbij gedefinieerd als acute toestanden waarvoor eenmalig kosten zijn gemaakt. Een overzicht hiervan is te vinden in tabel 8.

**Tabel 8: Jaarlijkse incidentie (%) bijwerkingen en gerelateerde kosten (€,2015)**

<i>Bijwerking</i>	<i>Standaardbehandeling</i>	<i>Lumacaftor/ivacaftor</i>	<i>Kosten<sup>a</sup></i>
Kortademigheid	16,1%	27,9%	€28,20
Diaree	17,3%	22,3%	€28,20
Misselijkheid	15,7%	20,8%	€28,20
Abnormale ademhaling	12,3%	20,0%	€28,20
Keelpijn	16,7%	18,9%	€28,20

<sup>a</sup> Aanname, bevestigd door clinici<sup>12</sup>, een bezoek aan de huisarts voor alle bijwerkingen

#### *Utiliteiten en kwaliteit van leven*

Voor het berekenen van de utiliteit is een vergelijking gebruikt die de ppFEV<sub>1</sub> en het aantal PE als voorspellers van de EQ-5D utiliteiten (Nederlands tarief) meeneemt. De methode is ontwikkeld door Solem et al. (2014)<sup>29</sup> en daarbij zijn de data uit de TRAFFIC en TRANSPORT studies gebruikt. Bij alle 1.108 patiënten in deze studies is ten minste één keer de EQ-5D afgenomen en verder hadden 398 patiënten ten minste een PE met een totaal aantal van 576 pulmonaire exacerbaties gedurende de studie periode.<sup>30</sup> Voor de berekening werd de volgende formule gebruikt om de relatie tussen ppFEV<sub>1</sub>, aantal pulmonaire exacerbaties en de EQ-5D score te berekenen:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times \%FEV_1 + \beta_2 \times \%FEV_1^2 + \beta_3 \times \text{Experiencing a PE}$$

Hierbij is *U* de EQ-5D utiliteitsscore, *Experiencing a PE* een binaire variabele die gelijk is aan 1 als een patiënt een PE heeft gehad en 0 als een patiënt geen PE heeft gehad. Voor elke cyclus werd opnieuw gekeken of een patiënt een PE heeft gehad en indien dit het geval werd de duur van een exacerbatie gesteld op 21,7 dagen. De bij een pulmonaire exacerbatie horende disutiliteit is -0,033 (zie  $\beta_3$ ).

Voor de bijwerkingen zijn geen disutiliteiten meegenomen.  $B_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  en  $\beta_3$  zijn modelcoëfficiënten. Voor de berekening van de utiliteit is het Nederlandse EQ-5D tarief gebruikt, maar het is onduidelijk hoe dit is gedaan. Tabel 9 laat de schattingen zien voor de parameters voor de formule inclusief de standard errors. Alternatieve utiliteitsschattingen zijn getest in een scenarioanalyse.

**Tabel 9: Schattingen coëfficiënten en standard errors voor de formule om utiliteiten te berekenen (Nederland tarief)**

<i>Parameter</i>	<i>Coëfficiënt</i>	<i>Standard error</i>
$B_0$	0.792	0,03
$\beta_1$	0.296	0,095
$\beta_2$	-0.135	0,075
$\beta_3$	-0.033	0,005

Utiliteiten na een longtransplantatie waren niet beschikbaar voor de Nederlandse populatie en daarom zijn de utiliteiten hiervoor gebaseerd op de studie van Whiting et al. (2014).<sup>15</sup> De auteurs berekenden gewogen EQ-5D utiliteiten voor alle patiënten ongeacht hun vorige behandeling of klinische status voor de longtransplantatie. Het aantal maanden voor elke categorie (aantal maanden na transplantatie) is gebruikt als een gewicht voor alle patiënten na een longtransplantatie ongeacht de tijd sinds de transplantatie. De gemiddelde utiliteit na een longtransplantatie was 0,81.<sup>15</sup>

### **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 directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is zorggebruik data uit een Britse 'Cost-of-Illness' studie<sup>31</sup> gebruikt waaraan Nederlandse prijzen zijn gehangen.<sup>31</sup> Volgens de aanvrager zijn de gegevens uit de Britse studie besproken met Nederlandse klinische experts en vonden die experts de schattingen van het zorggebruik representatief voor Nederland.<sup>12</sup>

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2015. De gebruikte data over zorggebruik zijn grotendeels niet afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen maar op basis van expert opinie wel voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

#### *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 zieke of te maken hebben met de behandeling.

De jaarlijkse kosten van lumacaftor/ivacaftor zijn €169.386. Daarbij geeft de fabrikant aan dat na 12 jaar het patent verloopt en er mogelijk een generieke versie beschikbaar komt. In de base-case analyse is er geen impact op de prijs van lumacaftor/ivacaftor na afloop patent meegenomen, maar dit is wel gedaan in een aantal scenarioanalyses. Daarin is er na 12 jaar een 70%, 80% of 90% reductie van de prijs meegenomen. De kosten van het aan huis afleveren van lumacaftor/ivacaftor zoals aangegeven in tabel 2 worden volgens de aanvrager door de firma betaald en zijn daarom niet expliciet meegenomen in het model.

In het model zijn de jaarlijkse kosten van ziekenhuisopnames, polikliniekbezoek, geneesmiddelenkosten en kosten gerelateerd aan exacerbaties meegenomen. De kosten per patiënt zijn geschat op basis van de ppFEV<sub>1</sub> van de patiënt. Volgens de aanvrager zijn er geen specifieke kostenschattingen voor CF per ppFEV<sub>1</sub> categorie bekend voor Nederland. Daarom is er een Britse 'Cost-of-Illness' studie gebruikt die de fabrikant in het Verenigd Koninkrijk voor CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie heeft laten uitvoeren.<sup>31</sup> Om de kosten te berekenen zijn de Britse data over zorggebruik vermenigvuldigd met Nederlandse prijzen. Een overzicht van het zorggebruik per ppFEV<sub>1</sub> categorie is te zien in tabel 10. Volgens de aanvrager is de indeling in ppFEV<sub>1</sub> categorieën gebaseerd op wereldwijde klinische consensus. Daarbij is het afkappunt van  $\geq 70\%$  ppFEV<sub>1</sub> over het algemeen gebruikt voor milde patiënten en die van  $<40\%$  of ppFEV<sub>1</sub> voor ernstige patiënten.

**Tabel 10: Zorggebruik per patiëntjaar per ppFEV<sub>1</sub> categorie**

	<i>&lt;40% of ppFEV<sub>1</sub></i>	<i><math>\geq 40\% &lt; 70\%</math> ppFEV<sub>1</sub></i>	<i><math>\geq 70\%</math> ppFEV<sub>1</sub></i>
% gehospitaliseerd	94,7%	79,4%	51,7%
Aantal hospitalisaties per patiënt per jaar <sup>1</sup>	0,6	0,6	0,1
Duur van hospitalisatie (in dagen)	13,4	9,3	9,7
Huisarts – aantal bezoeken per jaar	7,5	8,1	6,4
Specialist – aantal bezoeken per jaar	1,1	1,2	0,6
Verpleegkundige – aantal bezoeken per jaar	5,3	6,0	6,2
Diëtist – aantal bezoeken per jaar	5,5	3,9	4,3
Ademtherapeut – aantal bezoeken per jaar	0,3	1,3	1,2
Fysiotherapeut – aantal bezoeken per jaar	6,2	5,3	4,8
Maatschappelijk werker – aantal bezoeken per jaar	0,2	0,1	0
ander	2,7	1,4	0,6
CT scan borst – aantal per jaar	0,5	0,1	0,1
Röntgen borst –aantal per jaar	2,8	1,6	1,3
<i>Zorggebruik per patiëntjaar alleen gerelateerd aan exacerbaties</i>			
% gehospitaliseerd	89,5%	67,6%	37,9%
Aantal hospitalisaties per patiënt per jaar	2,3	1,0	0,4
Duur van hospitalisatie (in dagen)	13,7	10,00	10,0

<sup>1</sup> exclusief de hospitalisaties gerelateerd aan exacerbaties

Bij het zorggebruik in tabel 10 en de daarbij behorende prijzen in tabel 11 wordt er onderscheid gemaakt tussen exacerbatie gerelateerd zorggebruik en kosten en niet aan exacerbatie gerelateerd zorggebruik en kosten. Hierbij is er van uitgegaan dat de definitie van een exacerbatie in de Britse studie overeenkomt met de gehanteerde definitie in het model.



**Tabel 11: Unit prijzen directe medische kosten (2015)**

	Beschrijving	Unit prijzen (bron)
Huisarts bezoek (per consult)	Bezoek aan huisarts gemeten in Britse studie	€28,20 <sup>32,33</sup>
Verblijf in ziekenhuis (per dag)	Gemiddelde van academisch en algemeen ziekenhuis	€460,19 <sup>32,33</sup>
Intensive care kosten (per dag)		€2.198,26 <sup>32,33</sup>
Verpleegkundige	Gemiddelde van academisch en algemeen ziekenhuis	€28,83 <sup>32,33</sup>
Medisch specialist (per uur)		€136,45 <sup>32,33</sup>
Ademtherapeut (per consult)		€35,24 <sup>32,33</sup>
Fysiotherapeut (per consult)		€36,25 <sup>32,33</sup>
Maatschappelijk werker (per consult)		€65,14 <sup>32,33</sup>
Leverfunctietest	DBC* codes 070100, 070202, 074110	€4,68 <sup>34</sup>
CT-scan (borst)	Nza.nl: code 085042	€260,71 <sup>34</sup>
Röntgen (borst)	Nza.nl: code 085002	€56,20 <sup>34</sup>

\* Diagnose Behandel Combinatie

In tabel 12 staat een overzicht van de jaarlijkse kosten van de routine zorg voor CF-patiënten per ziekte-ernst, de kosten gerelateerd aan exacerbaties (per exacerbatie) en de jaarlijkse geneesmiddelenkosten. Daarbij is volgens op klinische consensus milde CF de categorie  $\geq 70\%$  ppFEV<sub>1</sub>; matige CF de categorie  $\geq 40\% < 70\%$  ppFEV<sub>1</sub> en ernstige CF is vanaf  $< 40\%$  of ppFEV<sub>1</sub>. De jaarlijkse kosten per ppFEV<sub>1</sub> categorie in tabel 12 zijn te berekenen door het zorggebruik in tabel 10 te vermenigvuldigen met de unit prijzen in tabel 11. Dit geldt voor de kosten van ziektemanagement en exacerbatie gerelateerde kosten, maar niet voor de geneesmiddelenkosten.

**Tabel 12: Jaarlijkse kosten per ppFEV<sub>1</sub> categorie**

	Milde CF ( $\geq 70\%$ ppFEV <sub>1</sub> )	Matige CF ( $\geq 40\% < 70\%$ ppFEV <sub>1</sub> )	Ernstige CF ( $< 40\%$ of ppFEV <sub>1</sub> )
Ziektemanagement			
Inpatient*	€446,38	€2.567,86	€3.669,93
Outpatient	€831,01	€953,11	€1.172,85
Exacerbatie gerelateerde kosten	€2.024,84	€4.061,90	€14.500,59
Geneesmiddelenkosten <sup>^</sup>	€4.999,32	€11.479,88	€29.284,38

\* exclusief de kosten van een exacerbatie

<sup>^</sup>exclusief de kosten van lumacaftor/ivacaftor

De geneesmiddelenkosten staan ook gerapporteerd in de Britse studie<sup>31</sup>, maar klinische experts gaven aan dat de medicamenteuze behandeling in het Verenigd Koninkrijk anders is dan in Nederland. Daarom heeft de aanvrager aan IMS Health gevraagd om de geneesmiddelenkosten voor CF-patiënten in Nederland te berekenen.<sup>35</sup> Deze kosten zijn geschat op basis van het medicijngebruik van 354 Nederlandse CF-patiënten. Hun gemiddelde kosten waren €16.275 per patiënt per jaar, waarbij geen onderscheid is gemaakt in ppFEV<sub>1</sub> categorie of exacerbatie of niet. De aanvrager geeft aan dat de geraadpleegde klinici bevestigen dat geneesmiddelengebruik toeneemt bij een lagere ppFEV<sub>1</sub>. Daarom zijn de totale jaarlijkse geneesmiddelenkosten omgerekend naar jaarlijkse kosten per ppFEV<sub>1</sub> categorie. Dat zou gebeurd zijn op basis van de kostenstructuur voor andere zorg, maar het is verder onduidelijk hoe dat is gedaan. Het Zorginstituut zal daar graag meer uitleg over willen hebben.

De kosten van een longtransplantatie zijn in de base-case analyse gebaseerd op klinische opinie.<sup>12</sup> Experts bevestigden dat een longtransplantatie €95.000 kost en de jaarlijkse follow-up kosten €40.000 bedragen. Dit komt overeen met de schattingen op basis van de DBC (Diagnose Behandel Combinatie). Voor België zijn deze kosten niet gevalideerd.

De kosten van leverfunctietest zijn alleen van toepassing bij patiënten die behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor. De testen zijn inclusief bloedtesten voor de concentratie van aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) en bilirubine. Deze testen worden gedaan voor het starten van de behandeling, eenmaal in het eerste jaar en daarna jaarlijks. De kosten voor een leverfunctietest zijn €4,68 en zijn gebaseerd op DBC codes 070100, 070202 en 074110.<sup>34</sup> Voor België zijn deze kosten niet herrekend.

#### *Directe niet-medische kosten*

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

In de base-case analyse zijn de kosten van informele zorg (mantelzorg) als gevolg van exacerbaties meegenomen, omdat is aangenomen dat patiënten alleen informele zorg nodig hebben bij een exacerbatie. Uren voor informele zorg bij een exacerbatie zijn alleen geïncorporeerd bij een hospitalisatie. Dit is gebaseerd op de studie van Goossens et al. (2013) waarin 78,5 uur informele zorg bij een COPD exacerbatie waarbij hospitalisatie nodig was is berekend.<sup>36</sup> In het model is hiervoor een gewogen gemiddelde gebruikt omdat alleen exacerbaties waarbij hospitalisatie en/of IV antibiotica nodig is wordt meegenomen. Voor het gewogen gemiddelde is de ratio 2,5:1, zijnde 2,5 exacerbaties waarvoor alleen IV antibiotica nodig is ten opzichte van elke exacerbatie met hospitalisatie. Een gemiddelde van 22,43 uur informele zorg voor elke exacerbatie is meegenomen in het model. De kosten van informele zorg per uur is €12,59 (geïndiceerd naar 2015) wat neer komt op een bedrag van €282,38 voor de informele zorg per exacerbatie.

In een scenarioanalyse heeft de aanvrager ook de reiskosten meegenomen die gerelateerd zijn aan het zorggebruik. Hierbij is de aanname gedaan dat alle patiënten met de auto reizen (€0,19 per kilometer) en zijn voor elk bezoek parkeerkosten meegenomen (€3,00). Verder is aangenomen dat een ziekenhuis 7 kilometer verder op is inclusief de daar geleverde zorg, en een huisarts 1,1 kilometer verder op.<sup>32</sup> Voor alle paramedische zorg wordt de gemiddelde afstand tot een fysiotherapeut aangehouden (2,2 kilometer). Het Zorginstituut geeft er de voorkeur aan dat de reiskosten ook in de base-case analyse worden meegenomen in plaats van alleen in een scenarioanalyse.

#### *Indirecte niet-medische kosten*

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn vooral productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Voor berekenen van productiviteitsverliezen als gevolg van exacerbaties is gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. Bij elke exacerbatie, dus ongeacht ernst, is er daarbij sprake van productiviteitsverliezen. De frictieperiode zelf is 160 dagen of 23 weken.<sup>32</sup> De duur van het verzuim hangt af van de ernst van de exacerbatie. Bij een exacerbatie waarbij hospitalisatie nodig is, zijn er 25 dagen productiviteitsverliezen en bij een exacerbatie waarbij de patiënt thuis kan blijven wordt er uitgegaan van in totaal 17 dagen productiviteitsverliezen (21 dagen verzuim met 80% productiviteitsverlies).<sup>12</sup>

Zoals eerder aangegeven wordt er voor de ratio voor de ernst van exacerbatie 2,5:1 aangenomen. Daarnaast zijn de kosten het gemiddelde voor leeftijd en geslacht. Productiviteitsverliezen zijn alleen meegenomen voor de werkende populatie (patiënten ouder dan 18 jaar), en rekening houdend met verdeling aantal uren werk. Bij voltijds/fulltime werk is er uitgegaan van een werkweek van 40 uur en bij parttime werk is er uitgegaan van een werkweek van 24 uur.

**Tabel 13: Totale kosten productiviteitsverliezen per exacerbatie (2015 €)**

	Percentage	Kosten
Kosten per uur		€30,23 <sup>32</sup>
Ernstige exacerbatie (hospitalisatie)	28,6%	-
Aantal dagen verzuim ernstige exacerbatie	25	
Voltijds werkend	16,6%	€6.046
Parttime werkend	24,8%	€3.627,60
Milde exacerbatie (thuis behandeld)	71,4%	-
Aantal dagen verzuim milde exacerbatie	17	
Voltijds werkend	16,6%	€5.078,64
Parttime werkend	24,8%	€3.047,18
<b>Productiviteitsverliezen per exacerbatie (gewogen)</b>		<b>€1.686,60</b>

#### 2.4.1

##### *Kosten voor België*

Voor België worden de in tabel 14 staande kostenramingen gehanteerd. Deze zijn gebaseerd op en/of geëxtrapoleerd vanuit de huidige RIZIV tariefprijzen.

**Tabel 14: Directe medische kosten voor België (€)**

Zorggebruik	Kosten	Bron
Huisarts consult	18,48€	RIZIV tariefprijzen
Hospitaal ligdag (gemiddelde universitaire instellingen)	650,00€	RIZIV tariefprijzen
Intensieve zorgen ligdag (schatting gemiddelde)	6000,00€	RIZIV tariefprijzen
Verpleging consult	20,00€	RIZIV tariefprijzen
Specialist (gemiddelde uurtarief van longarts en kinderarts)	150,56€	RIZIV tariefprijzen
Ademtherapeut	35,24€	Nederlandse kostenhandleiding
Fysiotherapeut consult	22,26€/36,25€	RIZIV tariefprijzen/Nederlandse kostenhandleiding
CT scan thorax	230€/260,71€	RIZIV tariefprijzen/NZa code
X-ray thorax	15,08€/56,20€	RIZIV tariefprijzen/NZa code

In België worden directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten in principe niet opgenomen in de berekeningen. Daarnaast valt op dat voor verschillende vormen van zorggebruik de Nederlandse kosten zijn gebruikt.

Discussie inputgegevens: Er is weinig gedetailleerde informatie over het geneesmiddelengebruik van de patiënten in de verschillende ziekte-ernst categorieën (obv ppFEV<sub>1</sub>). De aanvrager geeft alleen de totale geneesmiddelenkosten maar maakt geen verder onderscheid. Hierdoor is niet te zien welke geneesmiddelen de patiënten in Nederland gebruiken.

Conclusie inputgegevens: Het Zorginstituut kan zich vinden in de onderbouwing van verschillende inputgegevens.

## 2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

### Validatie

#### *Aanpassing aan Nederland*

Het model is oorspronkelijk ontwikkeld voor het Verenigd Koninkrijk, maar is aangepast voor Nederland. Hierbij zijn de Nederlandse kostprijzen, informele zorg, ppFEV<sub>1</sub> drempel voor longtransplantaties en data van de Nederlandse CF register voor data over cohort karakteristieken en prevalentie van comorbiditeiten gebruikt. Daarnaast is er data gebruikt van de Nederlandse algemene populatie om de ondergrens van leeftijds- en geslachtspecifieke mortaliteit te hebben.

#### *Validatie model en inputgegevens voor België*

De aanvrager heeft prof. Verhulst (UZ Antwerpen) geconsulteerd en heeft aangegeven dat het model en de inputgegevens ook valide zijn voor België. Prof. Verhulst heeft daarbij wel aangegeven dat de prijs van een CT-scan (€230 in plaats van €260) en van een X-ray (€15,08 in plaats van €56,20) niet correct zijn. Deze prijzen zijn door de aanvrager in een extra scenarioanalyse gebruikt.

#### *Technische en interne validatie*

De technische en interne validatie is gedaan door een derde partij, namelijk Syreon Research Institute. De rapporten zoals opgesteld door deze partij zijn door de aanvrager als bijlage bij het dossier gevoegd. Een van de punten die zijn aangegeven is het belang van een technisch rapport vanwege de complexiteit van het model. Verder waren er een aantal andere punten waarbij ook werd aangegeven dat deze klein waren. Daarnaast is uit het 'double programming' gebleken dat met andere software het mogelijk was om de base-case analyse te repliceren met kleine verschillen in de resultaten, die ook vooral het gevolg waren van kleine programmeerfouten.

#### *Face validatie*

De methode om overleving te schatten is gevalideerd in de NICE STA (ID786) door de leeftijd en ppFEV<sub>1</sub> distributie te gebruiken die overeenkomt met de populatie in het Britse register en die geschatte overleving te vergelijken met de overlevingscurve op basis van de registerdata. Voor de huidige beoordeling is dit volgens de aanvrager lastiger te schatten omdat het specifieke risicoprofiel van de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld zullen worden nog niet bekend is. Daarnaast zijn er niet van alle belangrijke parameters voor dit het risicoprofiel recente gegevens beschikbaar. De aanvrager geeft echter wel aan dat er een survivalfunctie is geschat om de ziekteprogressie van patiënten die alleen de standaardbehandeling krijgen te schatten.

## 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. Voor België zijn dezelfde gevoeligheidsanalyses uitgevoerd als voor Nederland.

### Univariate gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals aangegeven in tabel 15. De aanvrager geeft daarbij aan dat in het geval er sprake is van parameteronzekerheid de parameter waar mogelijk tweemaal rondom de standard error is gevarieerd. Indien deze niet beschikbaar was, werd de waarde van de parameter met  $\pm 20\%$  gevarieerd. Echter de standard error die gebruikt wordt voor het variëren van de jaarlijkse verandering in ppFEV<sub>1</sub> voor de patiënten die lumacaftor/ivacaftor krijgen komt niet overeen met de berekende standard error van 0,43.

**Tabel 15: Parameters en kansverdelingen in de univariate gevoeligheidsanalyse**

<i>Parameter</i>	<i>Waarde base-case analyse</i>	<i>Waarden univariate gevoeligheidsanalyse</i>
Discount rate kosten	4,0%	0-6%
Discount rate effecten	1,5%	0-6%
Prevalentie comorbiditeiten baseline	Tabel 4	$\pm 20\%$ van huidige waarde
Verandering in % ppFEV <sub>1</sub> van baseline tot week 16 bij behandeling met lumacaftor/ivacaftor	2,8	$\pm$ tweemaal standard error (0,411)
PE rate ratio lumacaftor/ivacaftor	0,422	$\pm$ tweemaal standard error (0,07)
Gemiddelde verandering WFA z-score van baseline tot week 24	0,08	$\pm$ tweemaal standard error (0,031)
Gemiddelde verandering in BMI van baseline tot week 24	0,24	$\pm$ tweemaal standard error (0,041)
Jaarlijkse verandering in ppFEV <sub>1</sub> na 24 weken voor patiënten <18 jaar standaardbehandeling	-2,34	$\pm 20\%$ van huidige waarde
Jaarlijkse verandering in ppFEV <sub>1</sub> na 24 weken voor patiënten 18-24 jaar standaardbehandeling	-1,92	$\pm 20\%$ van huidige waarde
Jaarlijkse verandering in ppFEV <sub>1</sub> na 24 weken voor patiënten >24 jaar standaardbehandeling	-1,45	$\pm 20\%$ van huidige waarde
Jaarlijkse verandering in ppFEV <sub>1</sub> behandeling met lumacaftor/ivacaftor	-0,68%	$\pm$ tweemaal standard error (0,0229)
$\alpha$ parameter voor voorspellen jaarlijkse aantal exacerbaties obv FEV <sub>1</sub> voor patiënten <18	8,594	$\pm 20\%$ van huidige waarde
$\alpha$ parameter voor voorspellen jaarlijkse aantal exacerbaties obv FEV <sub>1</sub> voor patiënten $\geq 18$	3,789	$\pm 20\%$ van huidige waarde
<i>Bijwerkingen, stoppen met behandeling en longtransplantatie</i>		
Jaarlijkse kans bijwerkingen	Tabel 8	$\pm 20\%$ van huidige waarde

Drempel FEV <sub>1</sub> voor longtransplantatie	30%	20%-40%
Proportie geschikte patiënten die longtransplantatie krijgen	15%	10%-20%
Posttransplantatie sterfte eerste jaar	15,2%	± 20% van huidige waarde
Posttransplantatie sterfte opeenvolgende jaren	6,1%	± 20% van huidige waarde
Formule utiliteit parameter $\beta_0$ (intercept)	0,792	± tweemaal standard error (0,03)
Formule utiliteit parameter $\beta_1$	0,296	± tweemaal standard error (0,095)
Formule utiliteit parameter $\beta_2$	-0,135	± tweemaal standard error (0,075)
Gemiddelde duur pulmonaire exacerbatie	21,7 dagen	± 20% van huidige waarde
Posttransplantatie utiliteit	0,81	± 20% van huidige waarde
Medicijnkosten lumacaftor/ivacaftor	€169.386	± 20% van huidige waarde
Longtransplantatie kosten – transplantatie en follow-up kosten	Paragraaf inputgegevens-kosten	± 20% van huidige waarde
Ziektemanagement kosten	Tabel 10, 11 en 12	± 20% van huidige waarde
Productiviteitsverliezen per uur	€30,23	± 20% van huidige waarde
Informele zorg per uur	€12,59	± 20% van huidige waarde

#### *Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

De aanvrager heeft ook een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd om rekening te houden met de parameteronzekerheid in het model. Volgens de aanvrager zijn alleen de parameters meegenomen in deze gevoeligheidsanalyse waarbij er sprake was van parameteronzekerheid. De onzekerheid in de individuele parameters is in kaart gebracht door gebruik te maken van de distributies rondom de parameters en daarna 500 Monte Carlo simulaties te doen. Bij de probabilistische gevoeligheidsanalyse voor België zijn er 1.000 simulaties gedaan, maar daar zijn niet alle parameters met de beste standard error schattingen meegenomen. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in onderstaande tabel 16. Bij elke parameter is hetzelfde random nummer gebruikt bij alle herhalingen in dezelfde PSA iteratie wanneer een distributie werd getrokken om consistentie te garanderen. Echter parameters als bijvoorbeeld prevalentie van comorbiditeiten en verschillende utiliteiten zijn niet meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse, terwijl er bij die parameters wel sprake is van parameteronzekerheid.

**Tabel 16: Parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse**

<i>Parameter</i>	<i>Distributie</i>	<i>Gemiddelde</i>	<i>Standard error</i>
Verandering in % ppFEV <sub>1</sub> van baseline tot week 16 bij behandeling met	Normaal (ondergrens 0)	2,8	0,41

lumacaftor/ivacaftor			
Verandering in WFA z-score	Normaal (ondergrens 0)	0,08	0,031
Jaarlijkse afname in ppFEV <sub>1</sub> na 24 weken voor patiënten standaardbehandeling <18 jaar	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	-2,34%	0,47%
Jaarlijkse afname in ppFEV <sub>1</sub> na 24 weken voor patiënten standaardbehandeling 18-24 jaar	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	-1,92%	0,38%
Jaarlijkse afname in ppFEV <sub>1</sub> na 24 weken voor patiënten standaardbehandeling >24 jaar	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	-1,45	0,29%
α parameter voor voorspellen jaarlijkse aantal exacerbaties obv FEV <sub>1</sub> voor patiënten <18	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	8,594	1,719
α parameter voor voorspellen jaarlijkse aantal exacerbaties obv FEV <sub>1</sub> voor patiënten ≥18	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	3,789	0,758
Behandeleffect op FEV <sub>1</sub> , patiënten <18 jaar	Normaal	70,9%	0,43 <sup>1</sup>
Behandeleffect op FEV <sub>1</sub> , patiënten 18 jaar-24 jaar	Normaal	64,6%	0,43 <sup>1</sup>
Behandeleffect op FEV <sub>1</sub> , patiënten ≥18 25 jaar	Normaal	53,1%	0,43 <sup>1</sup>
Rate ratio voor PE	Normaal	0,442	0,0683 <sup>2</sup>
Verandering in utiliteit bij PE	Normaal	-0,0256	0,004
Drempel FEV <sub>1</sub> voor longtransplantatie	Normaal	30	10
Proportie geschikte patiënten die longtransplantatie krijgen	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	0,15	0,05
Posttransplantatie sterfte eerste jaar	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	0,152	0,05
Posttransplantatie sterfte opeenvolgende jaren	Normaal (bovengrens 2 maal gemiddelde en ondergrens 0)	0,061	0,02
Therapietrouw	Normaal	0,9646	0,193

Ziektemanagement kosten	Gamma	Tabel 10, 11 en 12	20% van gemiddelde
Longtransplantatiekosten	Gamma	Paragraaf inputgegevens - kosten	20% van gemiddelde
Productiviteitsverliezen	Gamma	Tabel 13	20% van gemiddelde
Informeel zorg kosten	Gamma	Paragraaf inputgegevens - kosten	20% van gemiddelde
Kosten bijwerkingen	Gamma	Tabel 8	20% van gemiddelde

<sup>1</sup> standarderror voor afname in longfunctie zoals gezien in post-hoc analyse TRANSPORT en TRAFFIC studies

<sup>2</sup> gebaseerd op de 95% betrouwbaarheidsinterval (0,5958-0,3279) zoals gerapporteerd in de post-hoc analyse van de TRANSPORT en TRAFFIC studies

#### Scenarioanalyses

De aanvrager heeft dertien verschillende scenarioanalyses, met daarbij soms ook nog onderscheid binnen een specifiek scenario, gedaan waarin er is gevarieerd met verschillende inputparameters en aannames. Het Zorginstituut had daarnaast graag een scenarioanalyse gezien waarin alle patiënten met een homozygote F508del mutatie worden behandeld. Dit is dus inclusief de patiënten jonger dan 12 jaar. Echter de aanvrager heeft aangegeven dat op dit moment de data hiervoor niet beschikbaar is.

#### Scenario 1 – Afname ppFEV<sub>1</sub>

In de base-case analyse zijn de leeftijdsafhankelijke afname in ppFEV<sub>1</sub> bij de patiënten die alleen standaardbehandeling krijgen bepaald aan de hand van een studie met Amerikaanse en Canadese patiënten (met alle genotypen). Voor de patiënten die ook lumacaftor/ivacaftor krijgen is de afname in ppFEV<sub>1</sub> gebaseerd op de TRANSPORT en TRAFFIC studies.

In scenario 1a is het behandelingseffect op de afname in ppFEV<sub>1</sub> gebaseerd op geobserveerde data van de behandeling met ivacaftor (Kalydeco®). In verhouding tot de standaardbehandeling zorgt behandeling met lumacaftor/ivacaftor voor een relatieve reductie van 53% in de daling van ppFEV<sub>1</sub>. Dit verschil is lager dan in de base-case analyse. De jaarlijkse verandering in ppFEV<sub>1</sub> is in dit scenario voor patiënten onder de 18 jaar -1,10%, voor patiënten tussen de 18 en 24 jaar -0,90% en voor patiënten ouder dan 25 jaar -0,68%.

In scenario 1b is de ppFEV<sub>1</sub> afname voor volwassenen met standaardbehandeling afgeleid van een studie over Canadese patiënten van de Boer et al.<sup>37,38</sup> en voor de populatie tussen de 12 en 18 jaar van een studie van Konstan et al.<sup>10</sup> De afname rate in ppFEV<sub>1</sub>, in aantal exacerbaties per jaar, en de gemiddelde duur zijn gebruikt om een gewogen gemiddelde te berekenen voor volwassenen. De gewogen gemiddelde jaarlijkse FEV<sub>1</sub> afname rate is -2,47.

In scenario's 1c tot en met 1e worden verschillende percentages voor het behandelingseffect van lumacaftor/ivacaftor gebruikt. In scenario 1c is het behandelingseffect 0%, in scenario 1d gaat het om een behandelingseffect van 20% afname in verslechtering ppFEV<sub>1</sub> en in scenario 1e gaat het om een 40% afname van de verslechtering ppFEV<sub>1</sub>.

In scenario's 1f en 1g is er een leeftijdsafhankelijke verandering van de ppFEV<sub>1</sub> voor beide behandelingen meegenomen.



Voor de groep die behandeld wordt met lumacaftor/ivacaftor is die niet bekend. Zowel het absolute als het relatieve behandelingseffect is uitgerekend. Daarbij is rekening gehouden met een gemiddelde verandering in %FEV<sub>1</sub> van -0,68 per jaar. De berekende leeftijdsafhankelijke verandering in ppFEV<sub>1</sub> is te vinden in tabel 17a.

**Tabel 17a: Absoluut en relatief verschil in behandelingseffect ppFEV<sub>1</sub>**

Leeftijdsgroep	Verandering in %FEV <sub>1</sub> CST	Absoluut verschil CST arm	Relatief verschil CST arm	Berekende absoluut verschil	Berekende relatief verschil
Onder 18 jaar	-2,34	-0,89	1,614	-1,21 (48,4%)	-0,88 (62,5%)
Tussen 18 en 24 jaar	-1,92	-0,47	1,3241	-0,79 (59,0%)	-0,72 (62,5%)
Boven 24 jaar	-1,45	Base	Base	-0,32 (78,1%)	-0,54 (62,5%)
Gemiddelde afname in % FEV <sub>1</sub>	-	-	-	-0,68	-0,68

#### Scenario 2 – Afname in PE rate

Op dit moment is er geen algemene geaccepteerde definitie van een pulmonaire exacerbatie. In de TRAFFIC en TRANSPORT studies is een PE gedefinieerd als een verandering van of een nieuwe behandeling met antibiotica (IV, inhalatie of oraal) met vier of meer symptomen: verandering in sputum; nieuwe of toename van bloedspuwing; toename in hoesten; toename kortademigheid; malaise, moeheid of lethargie; temperatuur boven de 38C; anorexia of gewichtsverlies; sinus pijn of gevoeligheid; verandering in afgifte sinus; verandering in fysieke beoordeling van de borst; verlaging van longfunctie van 10%; radiografische veranderingen die wijzen op een pulmonaire infectie. Een rate ratio van 0,61 is de geobserveerde rate van PE van lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling is gerapporteerd in de TRANSPORT en TRAFFIC studies. In scenario 2a is die specifieke rate ratio voor de gehele tijdsduur van het model gebruikt.

In scenario's 2b en 2c wordt de in de base-case analyse gebruikte rate ratio gevarieerd met minus tweemaal de standard error (rate ratio van 0,33) of plus tweemaal de standard error (rate ratio van 0,58).

#### Scenario 3 – Utiliteiten

In scenario 3a zijn de utiliteiten gebaseerd op gestratificeerde ppFEV<sub>1</sub> waarden. De gebruikte utiliteiten zijn gepubliceerd in de studie van Whiting et al. (2014)<sup>15</sup> en die zijn gebaseerd op de 'Short Form Health Survey' (36 items) ook wel bekend als de SF-36. Deze SF-36 data is verzameld bij 223 adolescenten en volwassenen met CF in gespecialiseerde ziekenhuizen in Manchester en Leeds. De resultaten zijn gecategoriseerd in milde (ppFEV<sub>1</sub> ≥70%), matige (ppFEV<sub>1</sub> ≥40% en ≤69%) en ernstige CF (ppFEV<sub>1</sub> <40%). Whiting et al. (2014)<sup>15</sup> leidde de gemiddelde utiliteiten af door de gemiddelde resultaten van de SF-36 vragenlijst te delen door 100 en heeft dus geen standaard methode gebruikt om de utiliteiten te berekenen.

In scenario 3b zijn de utiliteiten afkomstig uit de TRANSPORT en TRAFFIC studies gebruikt.<sup>7,17,30</sup> Uit deze studies waren er 6.569 EQ-5D metingen geschikt voor analyse. Nederlandse waarderingen zijn gebruikt om de EQ-5D utiliteiten te berekenen. In deze dataset is bij elke EQ-5D meting aangegeven of de meting was gedaan tijdens een bezoek aan de specialist vanwege een PE en wat de ppFEV<sub>1</sub> waarde was van de patiënt.

De gebruikte utiliteiten in scenario's 3a en 3b zijn terug te vinden in tabel 17b. Deze utiliteiten zijn niet direct te vergelijken met de utiliteiten zoals die zijn gebruikt in de base-case analyse. Dit omdat in de berekening van de utiliteiten in de base-case analyse ook het aantal exacerbaties is meegenomen.

**Tabel 17b: Utiliteiten zoals gebruikt in scenario's 3a en 3b**

	<i>Scenario 3a (Whiting et al.<sup>15</sup>)</i>	<i>Scenario 3b TRAFFIC en TRANSPORT studies<sup>7,17</sup></i>
Normaal (ppFEV <sub>1</sub> ≥ 90)	0,803	0,958
Mild (ppFEV <sub>1</sub> ≥ 70%)	0,803	0,937
Matig (ppFEV <sub>1</sub> ≥ 40% en ≤ 69%)	0,749	0,913
Ernstig (ppFEV <sub>1</sub> < 40%)	0,688	0,889

#### Scenario 4 – Stoppen behandeling lumacaftor/ivacaftor

In de dagelijkse behandelpraktijk zullen patiënten om verschillende redenen stoppen met lumacaftor/ivacaftor. Het percentage stoppen met behandeling is nu gebaseerd op de klinische studies. In dit scenario is een aannahme bekeken waarin 30% van de patiënten stoppen met de behandeling binnen de eerste 15 jaar. Een jaarlijkse stopkans van 1,9% voor elk jaar na de studieperiode van 24 weken tot het eind van jaar 15. Indien een patiënt stopt na 24 weken dan wordt de afname van ppFEV<sub>1</sub> van de patiënt hetzelfde als patiënten die alleen standaardbehandeling krijgen, oftewel er is niet langer een behandel-effect.

#### Scenario 5 – Therapietrouw

Hier zijn percentage therapietrouw 85% (scenario 5a) en 90% (scenario 5b) in plaats van de therapietrouw van 96,46% in de base-case analyse gebruikt.

#### Scenario 6 – Korting geneesmiddelprijs lumacaftor/ivacaftor na afloop patent

In dit scenario is er rekening gehouden met een prijsdaling na het uit patent gaan van lumacaftor/ivacaftor na 12 jaar. De prijs is met 70% (scenario 6a), 80% (scenario 6b) en 90% (scenario 6c) in vergelijking met de prijsdaling van 0% in de base-case analyse.

#### Scenario 7 – Discount rate

Alternatieve discount rates zijn getest in scenarioanalyses, zijnde 0% (scenario 7a), 3% (scenario 7b), 4% (scenario 7c) en 5% (scenario 7d) voor zowel kosten als effecten. De aanvrager heeft hierbij niet de discount rates meegenomen zoals die in de Belgische richtlijn wordt voorgeschreven.

#### Scenario 8 – Tijdshorizon

Bij dit scenario zijn verschillende tijdshorizons voor het model bekeken. In scenario 8a gaat het tot de trialperiode, vijf jaar (scenario 8b) en 10 jaar (scenario 8c).

#### Scenario 9 – Disutiliteit gerelateerd aan exacerbaties

In dit scenario is een andere disutiliteit gebruikt voor exacerbaties zoals vermeld staat in de studie van Bradley et al.<sup>39</sup> In deze studie werd er een disutiliteit gevonden van -0,0127 voor 28 dagen. Deze disutiliteit vervangt de coëfficiënt in de formule voor het berekenen van de utiliteit voor de variabele *experiencing a PE*.

#### Scenario 10 – Ziektemanagement kosten

De totale directe medische kosten voor de behandeling van de ziekte zijn in dit scenario geschat door middel van een generalised linear model met een log-normale distributie. De regressiemodellen zijn gefit op dezelfde data die zijn gebruikt om de op ppFEV<sub>1</sub> gestratificeerde kosten die in de base-case analyse te berekenen.

Het gebruik van deze vergelijking maakt het mogelijk om een directe schatting van de kostenverschillen op basis van longfunctie en het aantal pulmonaire exacerbaties te maken. Hierbij blijft BMI en Pseudomonas infecties onveranderd vanaf baseline vanwege gebrek aan data. Echter er is nog niet eerder door de aanvrager aangegeven dat ook Pseudomonas infecties worden meegenomen als een uitkomstmaat. De coëfficiënten van het model zijn te vinden in tabel 18.

**Tabel 18: Ziektemanagement kosten – generalised linear model met een log-normale distributie**

	<i>Coëfficiënt</i>	<i>Standard error</i>	<i>p-waarde</i>
Intercept	10,8	0,21	<0,001
BMI op baseline	-0,03	0,01	<0,001
ppFEV <sub>1</sub> op baseline	-0,007	0,002	<0,001
Genotype G551D vs F508del (F508del = 0)	-0,21	0,08	0,006
Jaarlijks aantal Pseudomonas infecties	0,02	0,01	0,01
Jaarlijks aantal pulmonaire exacerbaties	0,25	0,02	<0,001

#### Scenario 11 – Overlevingscurve Gompertz distributiefunctie

In dit scenario is de Gompertz distributiefunctie als alternatieve functie gebruikt om de overleving te schatten. Deze is geselecteerd als het meest extreme alternatief voor een slechte overleving.

#### Scenario 12 – Gezondheidszorgperspectief

In dit scenario zijn de kosten voor informele zorg en productiviteitsverliezen niet meegenomen en zijn alleen de kosten die invloed hebben op het gezondheidszorgbudget meegenomen.

#### Scenario 13 – Reiskosten

In dit scenario zijn de reiskosten van en naar zorgverleners meegenomen in het model.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses: In de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn niet alle parameters waarbij sprake was van parameteronzekerheid meegenomen in de analyse. Dit was volgens de aanvrager wel het selectie criterium. Het Zorginstituut had ook graag een scenario gezien waarin alle patiënten met een homozygote F508del mutatie worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor ongeacht de leeftijd.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft een tweetal opmerkingen omtrent de gevoeligheidsanalyses.

## Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

### 2.6 Incrementele en totale effecten

Over een levenslange tijdshorizon resulteert behandeling met lumacaftor/ivacaftor in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 19). De mediane overlevingsduur is geschat op 43,83 jaar bij lumacaftor/ivacaftor en 36,39 bij de standaardbehandeling bij de huidige patiënten die nu in aanmerking komt voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Voor België zijn de effecten hetzelfde als voor Nederland.

**Tabel 19: Incrementele effecten van behandeling met lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling, discontering 1,5%**

	<i>lumacaftor/ivacaftor</i>	<i>Standaardbehandeling</i>	<i>Incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	18,53	12,58	5,95
QALYs	16,75	11,01	5,74

### 2.7 Incrementele en totale kosten

De behandeling met lumacaftor/ivacaftor resulteert in €2.065.755 extra kosten per patiënt (verdisconteerd). Zie tabel 20a voor een overzicht van de totale en incrementele kosten voor Nederland.

**Tabel 20a: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling, discontering 4%**

	<i>lumacaftor/ivacaftor</i>	<i>Standaardbehandeling</i>	<i>Incrementeel</i>
Kosten lumacaftor/ivacaftor	€2.004.299	€0	€2.004.299
Directe medische kosten	€268.924	€196.685	€72.239
Indirecte kosten	€10.848	€21.632	-€10.783
Totale kosten	€2.284.071	€218.317	€2.065.755

In tabel 20 b zijn de totale en incrementele kosten voor België te zien.

**Tabel 20b: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling, discontering 3%**

	<i>lumacaftor/ivacaftor</i>	<i>Standaardbehandeling</i>	<i>Incrementeel</i>
Kosten lumacaftor/ivacaftor	€2.284.621	€0	€2.284.621
Directe medische kosten	€332.850	€245.663	€87.187
Indirecte kosten	€0	€0	€0
Totale kosten	€2.617.470	€245.663	€2.371.807

### 2.8 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €347.395 per LYG en €359.981 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 21a) voor Nederland.

**Tabel 21a: Incrementele kosteneffectiviteit van lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 347.395/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 359.981/QALY

Voor de analyse van België zijn de volgende aanpassingen gedaan: gebruik van het gezondheidsperspectief, toekomstige kosten zijn met 3% gedisconteerd en de Belgische directe medische kosten zijn gebruikt. De ICER voor België is hoger dan de ICER zoals die door de aanvrager is berekend voor Nederland.

**Tabel 2.1b: Incrementele kosteneffectiviteit van lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 398.864/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 413.314/QALY

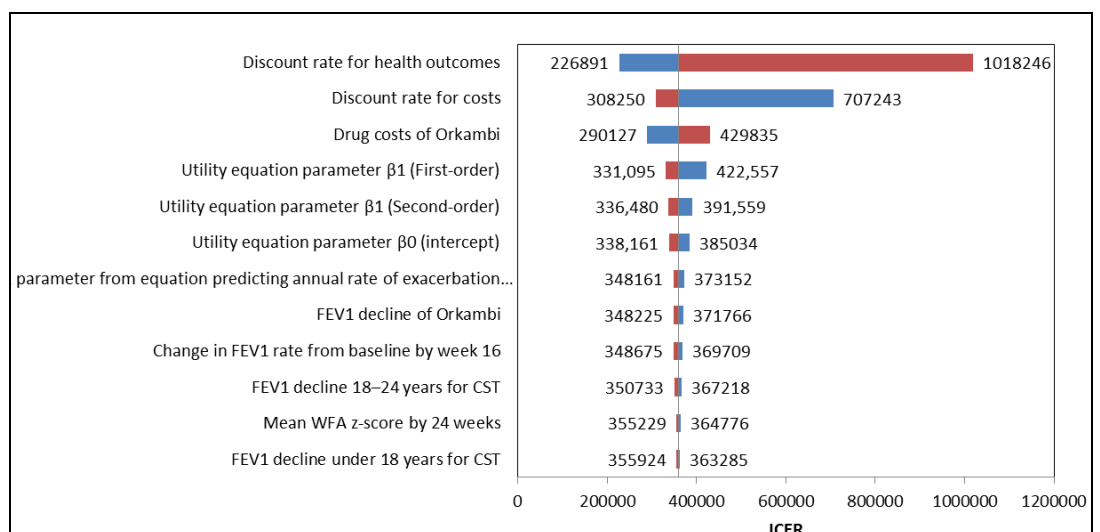
## 2.9

### Gevoeligheidsanalyses

#### Univariate gevoeligheidsanalyses

Bij de univariate gevoeligheidsanalyses zijn de parameters beschreven in tabel 15 een voor een gevarieerd. De parameters met de meeste invloed op de ICER zijn te zien in de Tornado diagram (figuur 2). De discount rates (gevarieerd tussen 0% en 6%) hebben de meeste invloed op de ICER. Verder heeft ook de prijs van lumacaftor/ivacaftor (gevarieerd met ±20%) en de variabelen van de formule om de utiliteiten te berekenen een redelijke invloed op de ICER.

Daarbij valt het op dat bij twee parameters, zijnde prevalentie van comorbiditeiten en de FEV<sub>1</sub> drempel voor longtransplantatie, de base-case ICER niet in de range valt van de ICERs in de gevoeligheidsanalyse. Deze variabelen zijn niet te zien in het Tornado diagram maar zijn wel meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse.

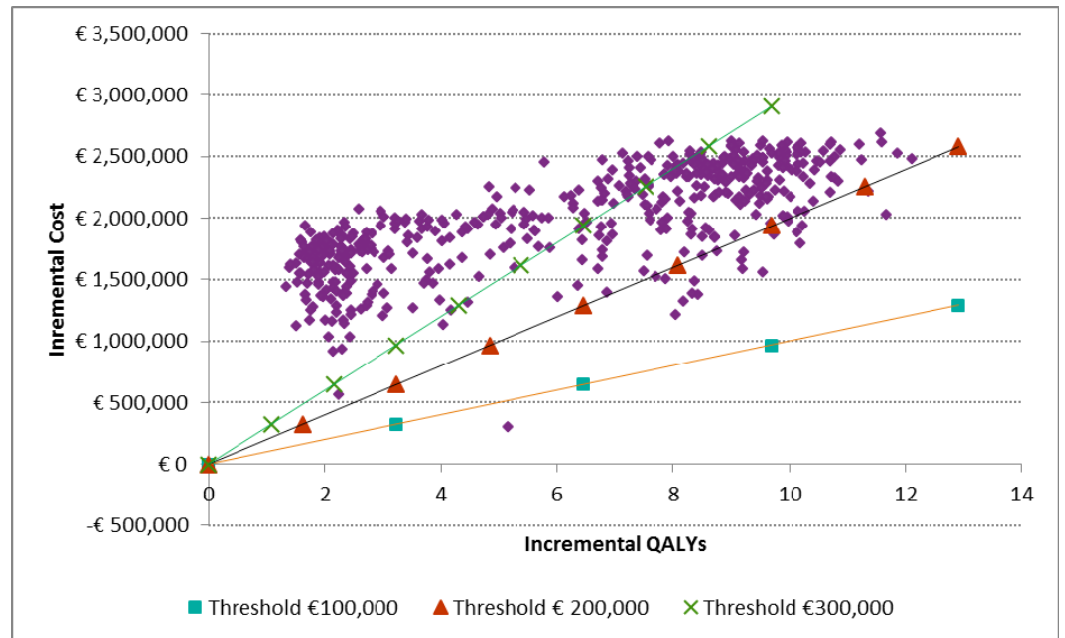


**Figuur 2: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**

#### Probabilistische gevoeligheidsanalyses

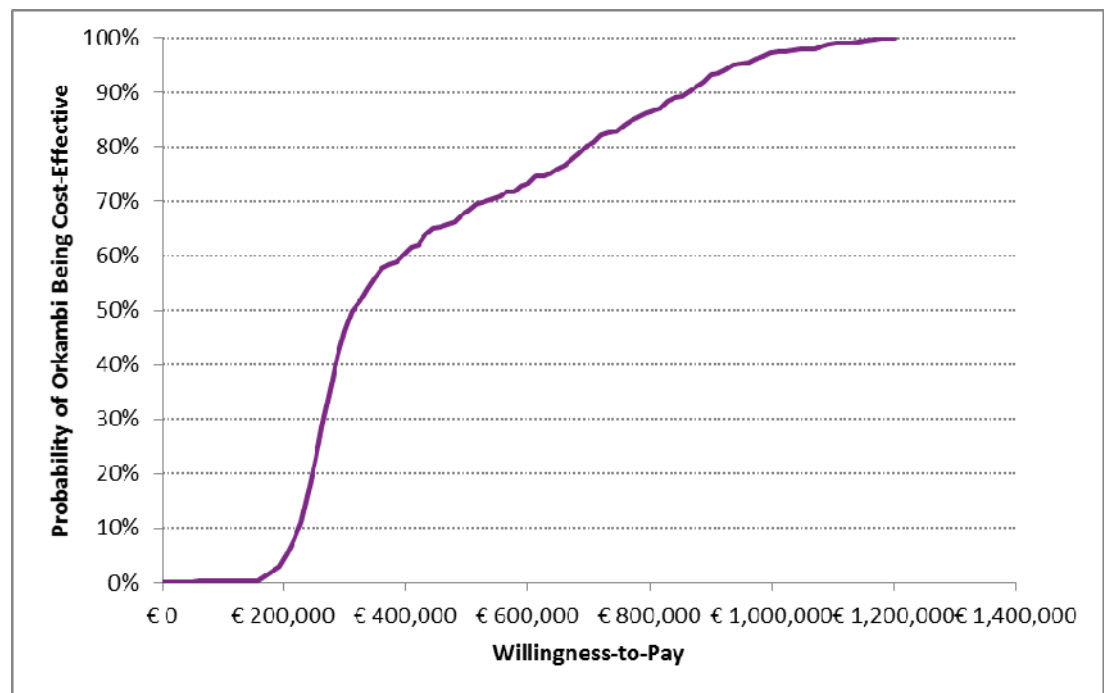
Figuur 3 en figuur 4 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses ten opzichte van standaardbehandeling weer. De gemiddelde

ICER van de 500 simulaties die de fabrikant deed was €327.979 per QALY ( $\Delta$ Kosten €1.980.101 en  $\Delta$ QALY 6,04).



**Figuur 3: Incrementele kosten en effecten van lumacaftor/ivacaftor ten opzichte van standaardbehandeling: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 500 simulaties van 1.000 patiënten.**

Uit figuur 3 is op te maken dat lumacaftor/ivacaftor zowel duurder als effectiever is dan alleen standaardbehandeling.



**Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen lumacaftor/ivacaftor versus standaardbehandeling (gebaseerd op PSA met 500 simulaties van 1.000 patiënten).**

Figuur 4 laat zien dat bij een referentiewaarde van €312.000/QALY de kans 50% is dat lumacaftor/ivacaftor kosteneffectief is. Bij een referentiewaarde van €864.000 is die kans 90%. Uit figuren 3 en 4 blijkt dat de resultaten van de PSA nog niet stabiel zijn als gevolg van te weinig simulaties.

Voor België is er ook een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd. Voor die analyse zijn er 1.000 simulaties gedaan met 1.000 patiënten. Echter daarbij zijn niet dezelfde parameters meegenomen als voor de Nederlandse analyse en zijn niet de beste standard error schattingen gebruikt. Daaruit bleek dat bij een referentiewaarde van €552.000 de kans 90% is dat lumacaftor/ivacaftor kosteneffectief is. De ICER op basis van deze analyse is €424.031.

#### Scenarioanalyses

In tabel 22 zijn de resultaten van de verschillende scenarioanalyses te vinden. Hierbij zijn niet alleen de tijdshorizon en de discount rate gevarieerd maar ook andere bronnen voor utiliteiten en kosten gebruikt.

De ICERs in de verschillende scenario's variëren van €233.498 (prijsdaling van 90% na afloop patent) tot €46.709.439 (tijdshorizon van 24 weken), waarbij een groot deel van de scenario's een ICER hadden tussen de €300.000 en €400.000.

**Tabel 22: Resultaten scenarioanalyses**

	$\Delta$ Kosten	$\Delta$ QALY	ICER
Base case	€2.065.755	5,74	€359.981
1a Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€2.037.658	5,54	€374.194
1b Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€1.911.760	5,35	€357.565
1c Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€1.696.494	2,13	€798.110
1d Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€1.806.476	3,10	€582.614
1e Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€1.940.073	4,39	€441.888
1f Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€2.187.349	7,19	€304.428
1g Verandering ppFEV <sub>1</sub> afname	€2.107.616	6,26	€336.762
2a Afname PE rate	€2.063.466	5,72	€360.852
2b Afname PE rate	€2.088.127	6,10	€343.300
2c Afname PE rate	€2.043.892	5,37	€380.684
3a Utiliteiten gebaseerd op Whiting et al	€2.065.755	4,66	€442.823
3b Utiliteiten uit TRAFFIC en TRANSPORT	€2.065.755	5,56	€371.788
4 Stoppen met behandeling	€1.725.221	4,65	€371.112
5a Therapietrouw 85%	€1.827.633	5,74	€318.485
5b Therapietrouw 90%	€1.906.073	4,50	€423.539
6a Korting geneesmiddelprijs 70% na patent	€1.501.223	5,74	€261.605
6b Korting geneesmiddelprijs 80% na patent	€1.420.576	5,74	€247.551
6c Korting geneesmiddelprijs 90% na patent	€1.339.928	5,74	€233.498
7a Discount rate 0%	€3.997.364	9,10	€439.049
7b Discount rate 3%	€2.360.750	3,86	€612.096
7c Discount rate 4%	€2.065.755	3,05	€677.070
7d Discount rate 5%	€1.834.935	2,46	€744.398
8a Tijdshorizon 24 weken	€70.155	0,002	€46.709.439
8b Tijdshorizon 5 jaar	€634.335	0,20	€3.197.182
8c Tijdshorizon 10 jaar	€1.079.297	0,67	€1.601.006
9 Disutiliteit gerelateerd aan exacerbaties	€2.065.755	5,67	€364.023
10 Ziektemanagement kosten	€1.997.207	5,75	€348.036
11 Overleving Gompertz distributie	€1.681.925	4,48	€375.224
12 Gezondheidszorgperspectief	€2.076.538	5,75	€361.860
13 Reiskosten	€2.066.146	5,74	€360.049

Scenario 1c waarin er geen behandelings-effect van lumacaftor/ivacaftor is op de ppFEV<sub>1</sub> afname wordt daarbij gezien als een waarschijnlijke 'worst-case' scenario waarbij de base case een 'best-case' scenario is. De berekende ICER bij dit scenario is €798.110.

### 3 Discussie en Conclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De huidige analyse lijkt uit te gaan van het beste scenario en is de daadwerkelijke ICER hoogstwaarschijnlijk hoger.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De analyse techniek
  - Voor het berekenen van de kans op sterfte is het model van Liou et al. gebruikt. Het gebruikte model is al 15 jaar oud en er is een nieuwere versie beschikbaar, maar die is niet gebruikt door de aanvrager in de base-case analyse. In het nieuwe model zijn de parameters hetzelfde gebleven, maar de waarde van die parameters (coëfficiënten) zijn veranderd.
- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
  - Voor de extrapolatie van het behandel-effect op de ppFEV<sub>1</sub> is er gebruik gemaakt van een schatter op basis van data uit de PROGRESS studie die niet statistisch significant is en een grote standard error heeft. De follow-up termijn was maximaal anderhalf jaar. Hierdoor is er grote onzekerheid over de extrapolatie van het behandel-effect op ppFEV<sub>1</sub>.
  - In het model heeft lumacaftor/ivacaftor effect op zowel de ppFEV<sub>1</sub> als op het aantal pulmonaire exacerbaties. Dit terwijl ppFEV<sub>1</sub> zelf een invloed heeft op het aantal pulmonaire exacerbaties. Volgens de aanvrager hebben klinische experts de aanpak bevestigd, maar de mate van dubbeltelling is niet te verifiëren.
  - De aanvrager geeft alleen de totale kosten van het overige geneesmiddelengebruik met daarin een onderscheid naar ppFEV<sub>1</sub> categorieën. Hierdoor is het onduidelijk wat voor geneesmiddelen patiënten ontvangen en wat de kosten daarvan zijn. Als gevolg daarvan is niet uit te sluiten dat er verschillen bestaan tussen de categorieën in welke geneesmiddelen worden gebruikt.
  - De reiskosten van de patiënten van en naar zorgverleners is niet meegenomen in de base-case analyse, maar alleen in een extra scenarioanalyse.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
  - Een aantal parameters met parameteronzekerheid die wel zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse zijn niet meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Daarbij gaat het met name om de coëfficiënten om de utiliteiten te berekenen. Het is onduidelijk waarom dit niet gedaan is. Daarnaast wordt mede hierdoor de onzekerheid in de probabilistische gevoeligheidsanalyse onderschat.
  - Bij de PSA voor Nederland zijn er niet genoeg simulaties gedaan waardoor de resultaten niet stabiel zijn. Uit de resultaten blijkt wel dat er veel variatie is tussen de patiënten. In de PSA voor België zijn niet dezelfde parameters en de juiste standard errors meegenomen als in die voor Nederland.
  - Daarnaast mist er een scenario waarin alle patiënten met een homozygote F508del mutatie, dus ook jonger dan 12 jaar, behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor.



*Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), zoals afgerond in haar vergadering van 21 maart 2016.*

## 4 Literatuur

- <sup>1</sup> Farmacotherapeutisch rapport Ivacaftor (Kalydeco®) voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten  $\geq 6$  jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen. Zorginstituut Nederland, 15 december 2014.
- <sup>2</sup> Nederlandse Cystic Fibrosis registratie. Rapportage over het jaar 2014. Baarn, NCFS: oktober 2015
- <sup>3</sup> Nederlandse Cystic fibrosis stichting. Dutch Cystic Fibrosis Registry. Report 2013, NCFS, Published on November 2014
- <sup>4</sup> Wanyama SS, Thomas M, Malfroot A. Jaarlijks rapport Belgisch Mucoviscidose Register 2013. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP). Brussel, België, mei 2015.
- <sup>5</sup> Vertex Pharmaceuticals. Pharmacoeconomic dossier for Ivacaftor (Kalydeco®). Cystic fibrosis patients who have one of the following (class III) gating mutations in the CFTR gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R. 2014
- <sup>6</sup> 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
- <sup>7</sup> Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BS, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *New England Journal Medicine* 2015; 373(3): 220-31.
- <sup>8</sup> CHMP assessment report Orkambi (lumacaftor/ivacaftor). EMA/CHMP/514505/2015. 24 september 2015.
- <sup>9</sup> Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, et al. Risk factors for rate of decline in FEV<sub>1</sub> in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis* 2012; 11 (5):405-411.
- <sup>12</sup> Interview with clinical experts: dr. Van der Ent, UMC Utrecht and Dr. Heijerman Haga Hospital in The Hague.
- <sup>13</sup> Liou T, Adler F. Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. ECFS Presentation. Data on Vertex file. 2015.
- <sup>14</sup> Wahl AK, Rustoen T, Hanestad BR, Gjengedal A, Moum T. Living with cystic fibrosis: impact on global quality of life. *Heart & Lung: the journal of critical care*. 2005; 34(5):324-331.
- <sup>15</sup> 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).
- <sup>16</sup> Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en Nederlandse Cystische Fibrosis Stichting. Conceptrichtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. [www.nvvp.net/website/richtlijnen/overzicht-richtlijnen](http://www.nvvp.net/website/richtlijnen/overzicht-richtlijnen).
- <sup>17</sup> Vertex Pharmaceuticals. Lumacaftor (VX-809) combination with Ivacaftor Phase 3 study design and results. NCT01807923 and NCT01807949.
- <sup>18</sup> Vertex pharmaceuticals. Two 24-week Phase 3 studies of lumacaftor in combination with ivacaftor met primary endpoint with statistically significant improvements in Lung Function (FEV<sub>1</sub>) in people with cystic fibrosis who have two copies of the F508del mutation [press release] 2014.
- <sup>19</sup> Adeler AL, Shine BS, Cahman P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic-fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care* 2008;31(9):1789-1794.
- <sup>20</sup> Nederlandse cystic fibrosis stichting. Requested F508del specific information. Report 2013,

NCFS, Published on November 2014.

<sup>21</sup> Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, Heijerman HG, van der Laag J, van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands. *Chest* 2015; 128(4):2309-2315.

<sup>22</sup> The Committee for Orphan Medicinal products (COMP). Available at: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000263.jsp&murl=menus/about\\_us/about\\_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30).

<sup>23</sup> Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2001;11:139.

<sup>24</sup> Ishak KJ, Freif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics* 2013;31(8):663-675.

<sup>25</sup> Cystic fibrosis foundation (CFF) website. Frequently asked questions: What is the life expectancy for people with CF? URL: [www.cff.org/AboutCF/Faqs/](http://www.cff.org/AboutCF/Faqs/) Accessed:10-11-2014.

<sup>26</sup> Vertex pharmaceuticals. Data on File. 2014

<sup>27</sup> Liou TG, Adler FR, Cahill BC, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286(21):2683-2689.

<sup>28</sup> International Society for Heart and Lung Transplantation, Adult Lung Transplantation Statistics. 2014: [www. Ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://www.Ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry). Accessed 30 september 2014.

<sup>29</sup> Solem C, Vera-Lonch M, Liu S, et al. Responsiveness of the EQ-5D Index and Visual Analog Scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. *International Society Of pharmacoeconomics an outcomes research (ISPOR)*; 2014; Montreal, Canada

<sup>30</sup> Vertex Pharmaceuticals. Data on file. DOF-HEOR-Health Utility function derived from EQ-5D data (Netherlands TTO value set) from TRAFFIC/TRANSPORT Clinical studies. VXR-NL-04-00004. Vertex Data on File 6 January 2016.

<sup>31</sup> Vertex Pharmaceuticals. Burden of Illness study performed in the UK. Vertex Pharmaceutical -data on file. Performed in year 2015.

<sup>32</sup> 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.

<sup>33</sup> CBS. Inflation Rates. [Statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=71311ned&D1=0-1,4-5&d2=137&D3=226-265&HDR=G1,T&STB=G2&VW=T](http://Statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=71311ned&D1=0-1,4-5&d2=137&D3=226-265&HDR=G1,T&STB=G2&VW=T) accessed August 2015.

<sup>34</sup> DBC. DBC Zorgproducten tarieven. [Dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/Welkim.aspx](http://Dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/Welkim.aspx) Accessed 25 August 2015.

<sup>35</sup> IMS Health. Healthcare Utilization study of Cystic Fibrosis patients in the Netherlands. Vertex data on file.

<sup>36</sup> Goossens LM, Utens CM, Smeenk FW, et al. Cost-effectiveness of early assisted discharge for COPD exacerbations in the Netherlands. *Value in Health* 2013;16:517-528.

<sup>37</sup> 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.

<sup>38</sup> De Boer K, Vandenheem KL, Tullis E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66:680-5.

<sup>39</sup> Bradley JM, Blume SW, Balp M-M, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *European Respiratory Journal* 2013;41(3):571-577.



Kostenconsequentieraming  
lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) bij de  
behandeling van patiënten met cystische  
fibrose van 12 jaar of ouder en met een  
homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 januari 2016  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015147954
Volgnummer	2015159929
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Inleiding—5**

<b>1</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
1.1	Aantal patiënten—7
1.1.1	Aantal patiënten in Nederland—7
1.1.2	Aantal patiënten in België—7
1.1.3	Verwachte groei van aantal patiënten in Nederland en België—7
1.2	Indicatieverbreding—8
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—9
<b>2</b>	<b>Kostenconsequentieraming—11</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—15</b>





## Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, 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.

De kostenconsequentieraming maakt deel uit van een gemeenschappelijke evaluatie van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), door Zorginstituut Nederland enerzijds en het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) en de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) in België anderzijds. Het rapport bevat aldus Nederlandse en Belgische data.

### **Geregistreerde indicatie**

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is geregistreerd voor 'patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen'.

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met standaard behandeling. De huidige standaardbehandeling bestaat uit wat de patiënt nu voor medicamenteuze behandelopties krijgt van de behandelend arts en is gericht op het behandelen van verschillende aan CF gerelateerde symptomen.

### **Patiëntenpopulatie**

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van standaard behandeling.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 21 maart 2016.*



# 1 Uitgangspunten

## 1.1 Aantal patiënten

Lumacaftor/ivacaftor is geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) van patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie. Patiënten komen daarom alleen in aanmerking voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor indien ze deze specifieke mutatie hebben.

### 1.1.1 *Aantal patiënten in Nederland*

Uit de rapportage van de Nederlandse CF registratie over 2014 zijn er in Nederland ongeveer 1.530 patiënten met een CF of daaraan gerelateerde ziekte. Van 1.499 patiënten zijn de gegevens in het register opgenomen. In het register wordt de diagnose CF aangehouden wanneer twee mutaties op beide allelen bekend zijn waarvan is vastgesteld dat die mutaties CF veroorzaken en/of wanneer het chloridegehalte in de zweetest 60 mmol/l of hoger is.<sup>1</sup>

Uit de gegevens van het CF register in 2013 blijkt dat er in Nederland in 541 CF-patiënten waren met een homozygote F508del mutatie in de leeftijd van 12 jaar of ouder.<sup>2</sup> Een deel van deze patiënten (n=43) heeft een longtransplantatie gehad en komt daardoor niet langer in aanmerking voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor komt daarmee op 498. Een overzicht van de potentiële patiëntenpopulatie is te zien in tabel 1.

### 1.1.2 *Aantal patiënten in België*

Uit het jaarlijks rapport van het Belgische Mucoviscidose Register (BMR) over 2013 komt naar voren dat er in 2013 1.186 patiënten zijn opgenomen in het register. De schatting is dat ongeveer 90% van alle CF-patiënten in België in het register zijn opgenomen.<sup>3</sup> Van die 1.186 patiënten in het register hebben 515 patiënten een homozygote F508del mutatie, waarvan 407 patiënten ouder zijn dan 12 jaar. Daarvan zijn 71 patiënten getransplanteerd en komen daardoor niet langer in aanmerking voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Het aantal patiënten dat daarmee in aanmerking komt voor behandeling komt daarmee op 336. Een overzicht van de potentiële patiëntenpopulatie is te zien in tabel 1.

### 1.1.3 *Verwachte groei van aantal patiënten in Nederland en België*

Daarbij wordt er door de aanvrager (firma/fabrikant) aangenomen dat de patiëntenpopulatie stabiel is. Dus dat in een jaar ongeveer evenveel patiënten 12 jaar worden als het aantal patiënten dat in dat jaar zal overlijden. Als gevolg daarvan zal het aantal homozygote F508del CF-patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor gelijk blijven. Hierbij is dus geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat het aantal sterftegevallen zal dalen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met lumacaftor/ivacaftor**

	<i>Nederland</i>	<i>België</i>
Aantal patiënten met CF in register	1499	1186
Patiënten ouder dan 12 jaar met homozygote F508del mutatie	541	407
Patiënten met homozygote F508del mutatie die een longtransplantatie hebben ondergaan	43	71
Patiënten die in aanmerking komen voor lumacaftor/ivacaftor	498	336
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor lumacaftor/ivacaftor in aanmerking komt</b>	<b>498</b>	<b>336</b>

## 1.2 Indicatieverbreding

Vanwege de specifieke genmutatie (homozygote F508del) die bekend voor alle CF-patiënten en de hoge kosten is het volgens de aanvrager niet erg waarschijnlijk dat lumacaftor/ivacaftor off-label wordt toegepast.

Echter lumacaftor/ivacaftor is (nog) niet onderzocht bij en daardoor ook niet geregistreerd voor patiënten jonger dan 12 jaar, waardoor er bij deze patiënten off-label gebruik zou kunnen plaatsvinden.<sup>4</sup> Gegevens uit de Nederlandse CF-registratie laten zien dat er in Nederland 243 homozygote F508del CF patiënten jonger dan 12 jaar zijn.<sup>2</sup> In België ging het in 2012 om 108 patiënten.<sup>3</sup>

Volgens de aanvrager is verder uit klinische studies gebleken dat lumacaftor/ivacaftor niet effectief is bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie.<sup>4</sup> Daarom wordt de kans klein geacht dat deze patiënten met lumacaftor/ivacaftor zullen worden behandeld.

## 1.3 Substitutie

Lumacaftor/ivacaftor wordt in aanvulling op de huidige standaardbehandeling gegeven. Daarom zal er geen sprake zijn van substitutie van huidige behandelingen, volgens de aanvrager gaat het daarbij om symptomatische behandelingen.

## 1.4 Kosten per patiënt per jaar Dosering

Lumacaftor/ivacaftor is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met een dosering van 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor per tablet. De apotheek inkoopprijs (AIP) per verpakking van 112 tabletten bedraagt €12.994, wat neerkomt op een prijs van €116,02 per tablet.

De aanbevolen dosering is twee tabletten van 200 mg/125 mg, elke 12 uur oraal in te nemen. Hierdoor bedraagt de totale dagelijkse dosering 800 mg lumacaftor en 500 mg ivacaftor. De verpakking van 112 tabletten is daarmee voldoende voor 4 weken behandeling.

De optimale behandelduur is niet bekend, maar zal waarschijnlijk levenslang of tot longtransplantatie zijn. Het is echter onduidelijk of behandeld artsen bereid zullen zijn om de dosering en doseringsfrequentie aan te passen.

Daarom is er in de berekening van de behandelkosten uitgegaan van continu dagelijks gebruik gedurende 365 dagen per jaar. Er wordt dus uitgegaan van 100% therapietrouw.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van lumacaftor/ivacaftor en standaard behandeling bij patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen**

	<b>lumacaftor/ivacaftor</b>
Dagelijkse dosering	800 mg/500 mg
aantal <i>tabletten</i> /dag	2 maal daags 2 (in totaal 4)
Inkoopkosten per verpakking	€12.994
Aantal tabletten per verpakking	112
inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€116,02/€123,04 <sup>a</sup>
Kosten per patiënt per dag	€464,08/€492,16
Totale kosten per patiënt per jaar (Nederland en BuitenBedrijf Prijs)	€169.386,10 <sup>b</sup>
Totale kosten per patiënt per jaar (RIZIV kostprijs)	€179.638,40

<sup>a</sup> Ambulante prijs (België), deze kosten per tablet wordt gebruikt voor de berekening van de RIZIV kostprijs

<sup>b</sup> door afronding prijs per tablet naar boven iets lager, maar correct uitgaande van prijs per verpakking

## 1.5

### Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 100% marktpenetratie op relatief korte termijn, dus vanaf opname in het GVS.
- Langdurig dagelijks gebruik met 100% therapietrouw van de patiënten.
- Er vindt geen substitutie plaats ten opzichte van de huidige standaardbehandeling
- Lumacaftor/ivacaftor zal worden voorgeschreven of verdeeld exclusief via het ziekenhuis, maar het overgrote deel van de patiënten zal ambulant behandeld worden.



## 2 Kostenconsequentieraming

In tabel 3a staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget (Nederland) of voor RIZIV kostprijs en BuitenBedrijf Prijs (België), wanneer lumacaftor/ivacaftor aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen.

In de tabel zijn voor Nederland alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Voor België wordt zowel de RIZIV kostprijs als de kosten op basis van de BuitenBedrijf Prijs berekend.

**Tabel 3a: Raming van de totale kosten van de toevoeging van lumacaftor/ivacaftor aan het behandelarsenaal voor patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen**

Jaar	Aantal patiënten België	Aantal patiënten Nederland	Totale kosten/jaar RIZIV België	Totale kosten/jaar BuitenBedrijf Prijs België	Totale kosten/jaar Nederland
2016	336	498	€60.385.502	€56.913.729	€84.354.228
2017	336	498	€60.385.502	€56.913.729	€84.354.228
2018	336	498	€60.385.502	€56.913.729	€84.354.228

In tabel 3b staat een raming van de totale kosten voor als alle patiënten met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen zullen worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor. Dit is dus inclusief de patiënten onder de 12 jaar.

**Tabel 3b: Raming van de totale kosten van de toevoeging van lumacaftor/ivacaftor aan het behandelarsenaal voor patiënten met cystische fibrose met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen**

Jaar	Aantal patiënten België	Aantal patiënten Nederland	Totale kosten/jaar RIZIV België	Totale kosten/jaar BuitenBedrijf Prijs België	Totale kosten/jaar Nederland
2016	444	741	€79.759.449,60	€75.207.428,40	€125.515.100,10
2017	444	741	€79.759.449,60	€75.207.428,40	€125.515.100,10
2018	444	741	€79.759.449,60	€75.207.428,40	€125.515.100,10

De financiële consequenties op het budgettaire kader zorg (BKZ) in Nederland voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van lumacaftor/ivacaftor niet leidt tot besparing op het BKZ.





### 3 Conclusie

Rekening houdend met het aantal patiënten dat zal worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor, 100% marktpenetratie en therapietrouw, en een therapeutische meerwaarde zal opname op lijst 1B van het GVS van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) bij patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen gepaard gaan met totale kosten van €84,4 miljoen aan meerkosten ten laste van het farmaciebudget in Nederland. De meerkosten voor België voor het RIZIV zijn €60,4 miljoen en op basis van BuitenBedrijf Prijs €56,9 miljoen bedragen. Als alle patiënten met een homozygote F508del mutatie worden behandeld zullen de meerkosten als volgt zijn: voor Nederland €125,5 miljoen, België voor het RIZIV €79,8 miljoen en op basis van BuitenBedrijf Prijs €75,2 miljoen.



## 4 Referenties

<sup>1</sup> Nederlandse Cystic Fibrosis registratie. Rapportage over het jaar 2014. Baarn, NCFS; oktober 2014.

<sup>2</sup> Nederlandse Cystic Fibrosis registratie. Rapportage F508del homozygoot, op verzoek van Vertex. 08-07-2014.

<sup>3</sup> Wanyama SS, Thomas M, Malfroot A. Jaarlijks rapport Belgisch Mucoviscidose Register 2013. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP). Brussel, België, mei 2015.

<sup>4</sup> Samenvatting van de productkenmerken (SMPC). Orkambi filmomhulde tabletten. EMA, 2015.



## **Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 21 maart 2016**

33<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

### **Agendapunt 5**

#### **Lumacaftor/ivacaftor, (Orkambi®), 1B**

##### FE-rapport

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Deze beoordeling is de eerste beoordeling die het Zorginstituut samen met het RIZIV heeft gedaan. Het FT-rapport is geschreven door de Belgen (RIZIV) en het GVS-rapport, de Budget Impact Analyse en het FE-rapport zijn door het Zorginstituut opgesteld. Het Belgische FT-rapport en het GVS-rapport zijn bij de eerste bespreking besproken en komen niet meer terug in de WAR. Van alle partijen is er een reactie gekomen. Zowel de beroepsgroep als de patiëntenvereniging pleiten voor opname in het pakket. Alleen de reacties van de fabrikant hebben tot aanpassingen in het FE-rapport geleid. De fabrikant heeft daarbij ook in een apart document extra informatie aangeleverd over de analyse voor België. Deze informatie is waar nodig verwerkt in het rapport, maar dan alleen waar de analyse voor België anders is dan voor Nederland.

##### FE-rapport

##### Discussie

De eerste referent geeft aan dat de wetenschappelijke kwaliteit op het randje is en alles overwegend daarmee het dossier nog steeds van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut gaat uit van een grens van € 80.000 voor de ziektelast. Dit is een hoge ziektelast. Dit wordt niet in het rapport benoemd in relatie tot de grens van € 80.000. De eerste referent blijft het een vreemd dossier vinden doordat er o.a. een oud model gebruikt wordt voor de berekeningen en de PSA gebrekkig is. De referent vindt de argumentatie waarom deze gebrekkig is niet sterk. Overall is het voorliggende dossier verbeterd, maar is de referent van mening dat er een aantal grote vragen zijn die niet door de fabrikant zijn beantwoord. Wanneer dit de eerste behandeling van het FE-rapport zou zijn, zou het rapport dan als voldoende methodologische kwaliteit worden beoordeeld? De referent antwoordt hier zelf op dat het dossier dan met een aantal vragen aan de fabrikant zou worden teruggestuurd. De referent is niet volledig overtuigd dat het kleine stapje dat tot verbetering in het rapport heeft geleid groot genoeg is om het rapport als voldoende methodologische kwaliteit te beoordelen. De referent geeft aan dat een reden om het oordeel voldoende methodologische kwaliteit te geven de hoge ICERs zijn die ook bij aanpassing van het dossier onveranderd blijven. Een WAR-lid is van mening, omdat het om een duur middel gaat, dat de onderbouwing van de fabrikant juist zorgvuldiger zou moeten zijn.

De tweede referent is van mening dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De oorzaak hiervan zit in de onzekerheid bij de effectschatting (longfunctie in ppFEV<sub>1</sub>) en de wijze waarop deze wordt geëxtrapoleerd. In de vorige bespreking van het FE-rapport is aan de orde geweest dat het effect op de primaire uitkomstmaat beperkt is, maar op de secundaire uitkomstmaten - exacerbaties en het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van exacerbaties - groter en mogelijk klinisch relevant lijkt. Dit is gemeten tot 24 weken. In het dossier zijn deze gegevens geëxtrapoleerd. Dit is niet op transparante wijze gedaan waardoor de referent hier geen vertrouwen in heeft. Een voorbeeld hiervan is de scenario analyse op het effect van het aantal pulmonaire exacerbaties op gewonnen levensjaren en QALY. De uitkomsten hiervan zijn niet consistent. De referent is van mening dat op basis van het voorliggende dossier geen goede schatting van de ICER kan worden gegeven. De ICER die in het rapport staat is op basis van het best case scenario berekend.

## FE-rapport

### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat de kosteneffectiviteitsanalyse van lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Daarnaast lijkt de huidige analyse uit te gaan van het beste scenario en is de daadwerkelijke ICER hoogstwaarschijnlijk hoger.



## Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 22 februari 2016

32<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

### Agendapunt 4

#### Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), 1B;

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking en het is de eerste beoordeling die het Zorginstituut samen met de Belgische collega's van RIZIV hebben uitgevoerd. Het FT-rapport is geschreven door het RIZIV en het GVS-rapport, de Budget Impact Analyse (BIA) en het FE-rapport zijn door het Zorginstituut opgesteld.

De Belgische CTG heeft afgelopen week de concept rapporten goedgekeurd.

Het Zorginstituut is gevraagd om als externe expert een reactie te geven op het FT-rapport.

Het concept FT-rapport zal niet voor een tweede keer in de WAR worden besproken.

##### FT-rapport

##### Discussie

De eerste referent vond het een helder en duidelijk rapport. Lumacaftor/ivacaftor is vergeleken met standaardzorg waarbij gebruik is gemaakt van twee gerandomiseerde studies. De studies tonen een significante verbetering op het primaire eindpunt longfunctie. Het effect op de absolute verbetering van de longfunctie bedraagt in beide studies ~3% ten opzichte van de uitgangswaarde. De referent vindt dit weinig. Ook de FDA heeft hier een opmerking over gemaakt. De vraag is of het behandelings-effect ook op de lange termijn klinisch relevant is. Om hier meer zekerheid over te krijgen zijn er meer lange termijn gegevens nodig. Op de secundaire uitkomstmaten scoort het middel ook beter ten opzichte van placebo. Er is een significante reductie in het aantal pulmonaire exacerbaties en de afname van het aantal intraveneuze antibiotica behandelingen.

De referent kan zich vinden in de bevindingen en de conclusies uit het rapport met daarbij de kanttekening dat het klinisch effect op de primaire uitkomstmaat relatief gering is.

De studie was gepowerd op de primaire uitkomstmaat op een verschil van 5%. Dit resultaat is niet behaald.

Bij patiënten met cystische fibrose van 6 jaar en ouder met een 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen gaf ivacaftor (Kalydeco®) t.o.v. placebo na 24 weken behandelen een verbetering van 12% op de longfunctie. Een WAR-lid vraagt of het effect van lumacaftor/ivacaftor klinisch relevant is. Het WAR-lid heeft hier zelf twijfels over. Het Zorginstituut geeft aan dat het effect op de primaire uitkomstmaat beperkt is, maar op de secundaire uitkomstmaten - exacerbaties en het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van exacerbaties - groter en mogelijk klinisch relevant lijkt. Op basis van deze secundaire eindpunten hebben de EMA en RIZIV besloten dat de resultaten aanleiding geven tot een klinische meerwaarde.

Aan de commissie wordt gevraagd of zij het behandelings-effect klinisch relevant vinden. De WAR-leden vinden het behandelings-effect op de primaire uitkomstmaat beperkt, maar op de secundaire uitkomstmaten lijkt het klinisch relevant. De leden zijn het eens met de conclusies in het rapport. Daarbij speelt ook mee dat er geen ander middel voor de behandeling van cystische fibrose voor deze specifieke mutatie is.

##### FT-rapport

##### Advies van de WAR aan ZIN

De commissie kan zich vinden in de conclusie van het Zorginstituut/RIZIV dat lumacaftor/ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg

voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

#### FE-rapport en BIA

##### Inleiding

Voor het opstellen van het FE-rapport en de BIA is uitgegaan van een Nederlandse beoordeling, maar er is ook gebruik gemaakt van Belgische data. Zo wordt er ook gebruik gemaakt van Belgische epidemiologische gegevens en Belgische directe kosten. Er wordt zowel een ICER voor Nederland als voor België in het rapport gegeven. In de BIA zijn zowel de meerkosten voor Nederland (farmaciebudget) als voor België berekend. Hierbij uitgaande van de epidemiologische gegevens van beide landen.

Het gaat om een behandeling naast de standaardbehandeling waardoor er geen sprake is van substitutie.

##### FE-rapport

##### Discussie

De eerste referent is het eens met de gestelde aandachtspunten en de conclusies in het rapport. De verwachting van de referent is dat de conclusies niet zullen veranderen wanneer de aandachtspunten in het door de fabrikant aangeleverde dossier worden opgelost. De kosteneffectiviteit is ongunstig. De tweede referent deelt deze mening. Daarbij plaatst de referent de volgende kanttekening bij de analyses. In de kosteneffectiviteit wordt het kleine effect van de reductie in het aantal exacerbaties 'opgeblazen', waardoor er meer QALYs worden gewonnen. Dit komt doordat de fabrikant heeft geredeneerd dat er een afname in de daling van de longfunctie is te verwachten die zich zal blijven voordoen gedurende de levensverwachting van de patiënten. Dit is direct van invloed op de survival van de patiënten. Daarbij speelt ook mee dat, doordat de patiënten minder exacerbaties hebben, zij langer leven en het feit dat wanneer de longfunctie minder snel daalt dit effect op het aantal exacerbaties heeft. Volgens de referent is dit in het aangeleverde dossier meerdere keren in de berekening meegenomen en verhoogt dit ook de onzekerheid over de uitkomst van de berekening.

De fabrikant maakt voor het berekenen gebruik van een formule waarbij de utiliteiten worden gerelateerd aan een aantal covariabelen. De direct gemeten utiliteiten in de trial zijn niet in het dossier te vinden. Het Zorginstituut licht toe dat in de trial gerapporteerde utiliteiten met een bepaalde formule zijn omgezet om voor andere berekeningen te gebruiken. Een WAR-lid geeft aan dat de periode van 24 weken waarin de data zijn verzameld te kort is om te gebruiken voor de langere termijn. Het WAR-lid begrijpt de benadering van de fabrikant, maar is van mening dat dit wel transparant in het dossier moet staan.

In het voorliggende dossier is voor het schatten van de survival curve gebruik gemaakt van de Britse register data en is daarnaast gebruik gemaakt van een Amerikaans model die de survival relateert aan covariabelen. Een WAR-lid vindt het gebruikte Amerikaanse model oud en vraagt zich af of de coëfficiënten in het model nog wel kloppen. Dan gaat het met name over de coëfficiënten gerelateerd aan overleving, omdat sinds de ontwikkeling van het model de levensverwachting voor deze specifieke patiënten is gestegen.

Het Zorginstituut geeft in het FE-rapport aan dat de schatting van de kosteneffectiviteit lastig is omdat er een aantal punten zijn waar een andere uitkomst mogelijk is en er onzekerheid over de schattingen is. Deze punten zijn o.a. de PSA, een aantal scenarioanalyses en het dubbel tellen van het behandelings-effect zoals eerder door de tweede referent is toegelicht.

Een WAR-lid geeft aan dat dit een 'best case' scenario is en zou ook graag een 'worst case' scenario zien omdat de fabrikant nu de veronderstelling maakt dat de effecten die met 24 weken gemeten worden geëxtrapoleerd kunnen worden naar levenslang. Het is de vraag of dit ook zo is.

De tweede referent is van mening dat de fabrikant een aantal kansen laat liggen. Zo geeft de fabrikant aan dat er geen Nederlandse survival gegevens zijn om op te fitten. Deze gegevens zijn er echter wel, al zijn deze ouder dan door de fabrikant gebruikte Britse data. De referent is het met het Zorginstituut eens om aan de fabrikant een aantal extra vragen te stellen die kunnen leiden tot verbetering van het dossier.

#### FE-rapport en BIA

##### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat de kosteneffectiviteitsanalyse van lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of



ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen vooralsnog van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Rekening houdend met de gedane aannames en een therapeutische meerwaarde zal opname op lijst 1B van het GVS van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) gepaard gaan met totale kosten van €84,4 miljoen aan meerkosten ten laste van het farmaciebudget in Nederland. Indien alle patiënten met een homozygote F508del mutatie behandeld zullen worden dan bedragen de meerkosten €125,5 miljoen.

## EVALUATIERAPPORT DAG 90

*Dossier: 1418*

### ORKAMBI

#### 112 FILMOMHULDE TABLETTEN 200MG/125MG

Lumacaftor-ivacaftor

R07AX30: buiten forfait (België)

Oraal – aanbevolen dosis: twee tabletten 2\*/dag

Indicatie: Orkambi is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del* mutatie in het *CFTR*-gen.

**Onderstaande evaluatie betreft een gemeenschappelijke evaluatie van Orkambi (lumacaftor / ivacaftor) door Nederland en België. Bijgevolg worden zowel Nederlandse als Belgische data beschreven.**

### 1. ONDERWERP VAN DE AANVRAAG

De aanvraag betreft de inschrijving van Orkambi (lumacaftor / ivacaftor) voor de behandeling van mucoviscidose of cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder, met een homozygote *F508del* mutatie in het Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (*CFTR*)-gen.

Voor België betreft dit een inschrijvingsprocedure in klasse I.

## 2. SAMENVATTING VAN DE EVALUATIE DOOR DE CTG

### 2.1. THERAPEUTISCHE WAARDE (GEBASEERD OP PUNTEN 5.3.1 EN 5.3.2)

#### 2.1.1. Werkzaamheid / Doeltreffendheid

De werkzaamheid van lumacaftor / ivacaftor voor de behandeling van CF bij patiënten vanaf 12 jaar die homozygoot zijn voor de F508del mutatie werd aangetoond aan de hand van 2 pivotale fase III placebo-gecontroleerde studies, de traffic en de transport studie. Gezien het uniforme studie-opzet werden de resultaten van beide studies gepoold. De patiënten werden gerandomiseerd in 3 studie-armen; placebo; groep 1 - lumacaftor 600 mg 1\*/dag + ivacaftor 250 mg 2\*/dag; groep 2 - lumacaftor 400 mg 2\*/dag + ivacaftor 250 mg 2\*/dag. De uiteindelijk aanbevolen dosering is lumacaftor 400 mg 2\*/d + ivacaftor 250 mg 2\*/d (zoals groep 2).

De full analysis set omvatte de resultaten van 1108 van de 1122 gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis van lumacaftor / ivacaftor of placebo hadden gekregen (99%). 1075 patiënten (96%) voltooiden de studie volgens protocol. Het primaire eindpunt in de studies was de absolute verandering in % voorspelde FEV1 ten opzichte van placebo na (16 à) 24 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren de relatieve verandering in % voorspelde FEV1, de absolute verandering in BMI, de absolute verandering op de CFQ-R respiratoir domeinscore, de odds ratio voor een relatieve toename  $\geq 5\%$  in % voorspelde FEV1<sup>1</sup> en het aantal pulmonale exacerbaties.

Rekening houdend met de strikte testhiërarchie in de individuele studies, werden statistisch significante verbeteringen geobserveerd voor de absolute en relatieve verandering in % voorspelde FEV1 op week 24 (beide dosisgroepen, beide studies), en voor de verandering in BMI ten opzichte van baseline voor beide dosisgroepen in de traffic studie. De gepoolde effectgrootte van de absolute verandering in % voorspelde FEV1 na 24 weken, bedroeg 3,3 (95% BI: 2,3 – 4,3) voor groep 1 en 2,8 (95% BI: 1,8 – 3,8) voor groep 2 (de uiteindelijk gecommercialiseerde vorm). Hoewel niet significant volgens de test hiërarchie, hadden meerdere secundaire eindpunten nominale p-waarden  $< 0,025$ . Gunstige effecten werden geobserveerd voor klinisch relevante eindpunten, waaronder het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisatienood en de nood aan intraveneuze antibiotica.

De resultaten van de progress studie, een open label extensiestudie in aansluiting op de pivotale studies, ondersteunden de duurzaamheid van de geobserveerde effecten op longfunctie, BMI, CFQ-R en pulmonale exacerbaties bij verderzetting van de behandeling gedurende 48 weken.

Methodologisch zijn de studieresultaten voldoende betrouwbaar, met enige reserve voor patiënten met een FEV1  $< 40\%$  bij aanvang van de behandeling<sup>2</sup>.

#### Besluit:

- **De huidige resultaten ondersteunen de aanwezigheid van een klinische meerwaarde van de lumacaftor / ivacaftor combinatietherapie, ten opzichte van best ondersteunende therapie bij patiënten vanaf 12 jaar die homozygoot zijn voor de F508del mutatie. De effectgrootte voor het primaire eindpunt was echter beperkt. Lange termijn studies zijn aldus aangewezen om de effectiviteit van de behandeling op lange termijn te valideren.**

<sup>1</sup> Een minimaal klinisch relevant verschil is niet gevalideerd voor verbetering in FEV1 bij patiënten met CF. Een verschil van minstens 5% werd door de firma vooropgesteld. De studie werd daarop gepowerd.

<sup>2</sup> Patiënten met een FEV1 waarde  $< 40\%$  bij screening werden geëxcludeerd. De studiepopulatie bevat een beperkte groep patiënten met een FEV1  $\geq 40\%$  bij screening en  $< 40\%$  bij aanvang van de studie. Mogelijk betreft dit echter patiënten waarvan de FEV1 waarde rond de 40% schommelt.

- **Generalisatie naar patiënten met een % FEV1<40% bij aanvang van de behandeling dient met voorzichtigheid te gebeuren.**

### 2.1.2. Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten waren gerelateerd aan ongecontroleerde mucoviscidose. De voornaamste ongewenste effecten, gerelateerd aan de behandeling met lumacaftor / ivacaftor waren respiratoir (hoest, dyspneu, bronchospasme) en gastro-intestinaal (misselijkheid, diarree). Ook verhoogde leverfunctietesten werden gerapporteerd. Verhoogde leverfunctietesten komen frequent voor bij patiënten met CF. Een causaal verband met de behandeling lumacaftor / ivacaftor kan echter niet uitgesloten worden. Ernstige bijwerkingen die bij ten minste 0,5% van de patiënten optraden, waren hepatobiliaire voorvallen, waaronder verhogingen in transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie. Het percentage patiënten dat de behandeling stopzette omwille van ongewenste effecten was beperkt.

De behandelcombinatie ivacaftor / lumacaftor heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

### 2.1.3. Toepasbaarheid

Er zijn geen formele **contra-indicaties** voor het gebruik van ivacaftor / lumacaftor.

Bij gebruik van concomitante medicatie dient rekening gehouden te worden met mogelijke **interacties** met onder meer CYP3A-remmers en -inductoren, CYP3A-substraten, P-gp-substraten, CYP2B6- en CYP2C-substraten. De SmPC van lumacaftor / ivacaftor bevat een uitgebreide lijst van geneesmiddelen waarvoor eventuele dosisaanpassingen zijn aangewezen.

**Voorzichtigheid** dient in acht genomen te worden bij patiënten met een voorspelde FEV1 <40% bij aanvang van de behandeling, bij gevorderde leverziekte en bij ernstige nierinsufficiëntie.

Gezien een mogelijk effect op de **leverfunctietesten**, zijn regelmatige controles aangewezen.

### 2.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

De behandeling dient twee keer per dag oraal te worden ingenomen met vet bevattend voedsel. Het behandelingschema lumacaftor 400 mg / ivacaftor 250 mg 2\*/d werd door de firma verkozen boven het schema met lumacaftor 600 mg 1\*/d en ivacaftor 250 mg 2\*/d gezien de eenvoud.

(Ter info: De EPAR stelt dat beide dosages statistisch niet vergeleken werden en dat aldus geen sluitende conclusies kunnen worden getrokken omtrent de meerwaarde van het ene schema boven het andere. De gekozen dosage werd geaccepteerd door de CHMP).

## 2.2. THERAPEUTISCHE MEERWAARDE VERSUS ALTERNATIEVEN

De combinatie lumacaftor / ivacaftor heeft een statistisch significant gunstig effect op de longfunctie (zoals gemeten met de FEV1) ten opzichte van best ondersteunende zorg, bij patiënten vanaf 12 jaar die homozygoot zijn voor de F508del mutatie. De aangetoonde effectgrootte na 24 weken is echter klinisch beperkt. Gunstige effecten op klinisch relevante parameters, waaronder het aantal pulmonale exacerbaties, noodzaak tot hospitalisatie en intraveneuze antibioticabehandeling, ondersteunen de effectiviteit van de behandeling. Pulmonale exacerbaties zijn gerelateerd aan mortaliteit. De geobserveerde effecten bleven behouden na een behandeling van 48 weken. Het veiligheidsprofiel van de combinatietherapie was aanvaardbaar. Momenteel is er geen therapeutisch alternatief (bovenop best ondersteunende zorg).

**De huidig beschikbare gegevens ondersteunen aldus een therapeutische meerwaarde van lumacaftor / ivacaftor in termen van morbiditeit** ten opzichte van de huidige therapeutische mogelijkheden binnen deze populatie. Gezien de beperkte effectgrootte op de longfunctie, het belangrijkste klinische eindpunt bij CF, is lange termijns onderzoek aangewezen om de klinische relevantie van deze behandelcombinatie op lange termijn te valideren.

Een evaluatierapport van de FDA geeft aan dat onduidelijkheid bestaat over de toegevoegde waarde van lumacaftor. De huidige gegevens staan namelijk geen uitspraak toe over een eventuele meerwaarde van lumacaftor / ivacaftor ten opzichte van ivacaftor monotherapie.

### 2.3. FARMACO-ECONOMIE

De farmaco-economische analyse van lumacaftor / ivacaftor bij de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met CF en een homozygote F508del mutatie is van onvoldoende methodologische kwaliteit door tekortkomingen met betrekking tot de volgende elementen:

- analysetechniek (verouderd model voor de berekening van de kans op sterfte),
- inputgegevens en vergelijkende behandeling (grote onzekerheid over extrapolatie van het behandelings-effect op FEV1, gedeeltelijke dubbeltelling van het effect op FEV1 en op pulmonale exacerbaties, onduidelijkheid over de geneesmiddelen die patiënten ontvangen).
- validatie en opzet van gevoeligheidsanalyses (onduidelijke selectie parameters, onvoldoende simulaties in de probabilistische sensitiviteitsanalyse voor Nederland met instabiele resultaten tot gevolg, andere parameters en standard errors voor de probabilistische sensitiviteitsanalyse in België)

#### Nederland

In het basisscenario werd door de firma een ICER van 359.981 € per QALY berekend, ten opzichte van de standaardbehandeling in Nederland. Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van 80.000 €, dan is de kosteneffectiviteit van lumacaftor / ivacaftor ten opzichte van de standaardbehandeling ongunstig. De prijs van lumacaftor / ivacaftor moet met ongeveer 80% zakken voordat de ICER 80.000 € wordt.

#### België

De ICER voor België, berekend door de firma bedraagt 413.314 € per QALY. Hierbij werden toekomstige kosten met 3% gedisconteerd (versus 4% in Nederland) en de Belgische directe medische kosten werden gebruikt (versus directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten in Nederland).

De huidige analyse lijkt uit te gaan van het beste scenario en de daadwerkelijke ICER ligt hoogstwaarschijnlijk hoger. In een 'worst-case' scenario waarin er geen behandelings-effect van lumacaftor/ivacaftor is op de FEV1 afname, is de berekende ICER 798.110 euro per QALY in het Nederlandse model.

### 2.4. BUDGET

De budgetimpact voor patiënten vanaf 12 jaar met CF en een homozygote F508del mutatie wordt geschat op 84,4 miljoen euro voor Nederland (ten laste van het farmaciebudget) en 60,4 miljoen euro voor België (RIZIV-kost) op jaarbasis, rekening houdend met een 100% marktpenetratie en therapietrouw.

[Ter info; bij uitbreiding naar kinderen < 12 jaar, wordt dit respectievelijk 125,5 miljoen euro voor Nederland en 79,8 miljoen euro voor België.]

### 3. WETENSCHAPPELIJKE BIJSLUITER (DATUM: 01.12.2015)

VERTEX PHARMACEUTICALS

Florapark 3a

2012 HK HAARLEM

NEDERLAND

#### **Therapeutische indicaties**

Orkambi is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### **Dosering en wijze van toediening**

Orkambi dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van de F508del-mutatie op beide allelen van het CFTR-gen te bevestigen.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is twee tabletten (elke tablet bevat 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor), elke 12 uur oraal in te nemen (totale dagelijkse dosis 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor).

Orkambi dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel. Net vóór of net na het innemen moet een vetbevattende maaltijd of snack worden gegeten (zie rubriek 5.2).

#### *Vergeten dosis*

Als er minder dan 6 uur zijn verstreken na het tijdstip van de vergeten dosis, moet deze dosis met vetbevattend voedsel worden ingenomen. Als er meer dan 6 uur zijn verstreken, moet de patiënt de instructie krijgen om te wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een vergeten dosis in te halen.

#### Speciale populaties

##### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) wordt een dosisverlaging naar twee tabletten 's ochtends en één tablet 's avonds (totale dagelijkse dosis 600 mg lumacaftor/375 mg ivacaftor) aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Er is geen ervaring met het gebruik van Orkambi bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C), maar de blootstelling is naar verwachting hoger dan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Na afweging van de risico's en voordelen van de behandeling dient Orkambi daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt, met een maximale totale dagelijkse dosis van 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor, toegediend als één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds, of minder (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

#### *Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers*

Wanneer met CYP3A-remmers wordt gestart bij patiënten die op dat moment Orkambi innemen, is er geen dosisaanpassing nodig. Wanneer echter met Orkambi wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A-remmers innemen,

moet de dosis tijdens de eerste week van de behandeling verlaagd worden tot één tablet per dag (totale dagelijkse dosis 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor) vanwege het inductie-effect van lumacaftor bij steady-state. Na deze periode dient de aanbevolen dagelijkse dosis te worden ingenomen.

Wanneer Orkambi gedurende meer dan een week wordt onderbroken en vervolgens wordt hervat bij gelijktijdig innemen van krachtige CYP3A-remmers, moet de dosis Orkambi verlaagd worden tot één tablet per dag gedurende de eerste week na het hervatten van de behandeling. Na deze periode dient de aanbevolen dagelijkse dosis te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Orkambi wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Orkambi bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van Orkambi bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder zijn niet geëvalueerd.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel door te slikken. Patiënten mogen de tabletten niet kauwen, breken of oplossen.

#### 4. VRAAG VOOR TERUGBETALING, ZOALS DOOR DE AANVRAGER VOORGESTELD

**BELGIË:**

##### INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID

<b>Meerwaardeklasse</b>	<b>Klasse 1</b>
-------------------------	-----------------

<b>Klasse 1: Punctuele herziening</b>	
Termijn	blanco
Evaluatiecriteria	1. therapeutische waarde
	2. prijs en vergoedingsbasis
	3. belang in functie van behoeften
	4. budgettaire weerslag
	5. kosten / therapeutische waarde

Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk IV, nieuwe paragraaf Code M: neen Code T: ja G, C: niet van toepassing *, ** Tarifieringseenheid : 1 filmomhulde tablet Tarifieringseenheid: niet van toepassing	
Referentiet terugbetaling	Neen	Referentie /
Vergoedingscategorie en – groep	A - nieuw	XXX. farmaca die chloride-transport verbeteren bij mucoviscidose
Ter informatie : ATC code	Buiten forfait	

	<b>Aanvrager</b>		<b>FOD Economie</b>
<i>Orkambi 200 mg/125 mg 112 filmomhulde tabletten</i>	Prijs (EURO)	Vergoedingsbasis (EURO)	Prijs (EURO)
Niveau publiek	-	-	aangevraagd
Niveau prijs buiten bedrijf	12.994,00	12.994,00	aangevraagd

<b>Ter informatie : ATC-code</b> R07AX30	Buiten forfait
---	----------------

**De gemarkeerde tekst, werd toegevoegd door de firma in haar reactie op evaluatierapport dag 60.**

Hoofdstuk IV, nieuwe § AAA0000	Chapitre IV, nouveau § AAA0000
--------------------------------	--------------------------------



a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze wordt gebruikt bij een rechthebbende van 12 jaar of ouder die lijdt aan mucoviscidose gediagnosticeerd op basis van gelijktijdig:	a) la spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est utilisée chez un bénéficiaire de 12 ans ou plus atteint de mucoviscidose diagnostiquée simultanément sur base de :
- de aanwezigheid van 2 CF-geassocieerde mutaties of op basis van een chloride waarde > 60 mmol/l in zweet	- la présence de 2 mutations CF associées ou sur base d'un taux de chlorure dans la sueur > 60 mmol/l
en	et
- op basis van de aanwezigheid van chronische sino-pulmonale ziekte of gastro-intestinale of voedingstoestand afwijkingen	- sur base de la présence d'une maladie chronique sino-pulmonale ou gastro-intestinale ou déviations de l'état nutritionnel
en	et
- homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen	- qui sont homozygote pour la mutation F508del du gène CFTR.
De rechthebbende komt niet in aanmerking voor een behandeling met ORKAMBI® indien de rechthebbende reeds een longtransplantatie onderging.	Le bénéficiaire ne fait pas l'objet d'un remboursement avec ORKAMBI® si le bénéficiaire a déjà eu une transplantation du poumon.
b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 800 mg lumacaftor en 500 mg ivacaftor per dag en 13 verpakkingen van 112 tabletten per periode van 12 maanden. De terugbetaling is beperkt tot de aflevering door de ziekenhuisapotheker van een door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose.	b) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 800 mg lumacaftor et 500 mg ivacaftor par jour et de 13 conditionnements de 56 comprimés/sachets par période de 12 mois. Le remboursement est limité à la délivrance par un pharmacien hospitalier attaché à un centre de référence reconnu en matière de mucoviscidose.
c) De vergoeding hangt af van het voorafgaand ter beschikking stellen aan de adviserend geneesheer van een medisch verslag dat alle elementen vermeldt die toelaten de diagnose te stellen en dat de vroegere en recente evolutie van de aandoening (protocol en resultaten van alle uitgevoerde onderzoeken, laboresultaten, genotype, longfunctie, lichaamsgewicht, body mass index en nutritionele status, aard van de behandeling(en)) chronologisch beschrijft, alsook van een aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, ingevuld en ondertekend door een arts-specialist in de pediatrie of in de pneumologie, verbonden aan een door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose.	c) Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil d'un rapport médical mentionnant tous les éléments permettant le diagnostic et décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (protocole et résultats de toutes les analyses, résultats de laboratoires, génotype, fonction pulmonaire, poids corporel, body mass index et état nutritionnel, nature(s) du (des) traitement(s)), accompagné d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe dûment complété et signé par un médecin spécialiste en pédiatrie ou en pneumologie, attaché à un centre de référence reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI.
Door zo dit formulier in te vullen in de ad hoc rubrieken,	En complétant ainsi ce formulaire aux rubriques ad hoc, le

vermeldt de boven vermelde arts-specialist, gelijktijdig:	médecin spécialiste susvisé mentionne, simultanément :
1. de elementen die betrekking hebben op de diagnosestelling en op de bovenstaande klinische presentaties, en, indien het een aanvraag tot verlenging van de vergoeding betreft, de elementen die betrekking hebben op de klinische evolutie van de patiënt;	1. les éléments relatifs au diagnostic et aux manifestations cliniques susvisées, et, lorsqu'il s'agit d'une demande de prolongation de remboursement, les éléments relatifs à l'évolution clinique du patient ;
2. de elementen die toelaten:  2.1. het boven vermelde door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose waaraan hij verbonden is, te identificeren ;  2.2. de betrokken ziekenhuisapotheker te identificeren, die samen werkt met het door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose.	2. Les éléments qui permettent:  2.1.d'identifier le centre susvisé reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI auquel il est attaché;  2.2.d'identifier le pharmacien hospitalier de référence, collaborant avec le centre reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI.
3. Hij verbindt zich ertoe om de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens staven ter beschikking te stellen aan de adviserend geneesheer;	3. Il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;
4. Hij verbindt zich ertoe om mee te werken, in toepassing van punt f) hieronder, aan de registratie en verzameling van de gecodeerde gegevens die betrekking hebben op de evolutie en uitkomst van de betrokken patiënt via het Belgisch Mucoviscidose Register van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.	4. il s'engage à collaborer, en application du point f) ci-dessous, à l'enregistrement et la collecte des données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné via le Registre Belge de la Mucoviscidose de l' Institut Scientifique de Sante Publique.
5. Hij verbindt zich ertoe geen terugbetaling meer aan te vragen voor de behandeling met ORKAMBI indien - beste ESW in het jaar na start van Orkambi minder is dan 90% van beste ESW in voorbije kalenderjaar en - er geen enkel aantoonbaar effect is van behandeling op aantal exacerbaties, of BMI of QoL.  Indien er na behandeling met Orkambi geen effect is op longfunctie, aantal exacerbaties, BMI	5. Il s'engage de ne plus demander un renouvellement du remboursement -Si la meilleure valeur du VEF, obtenue au courant de l'année qui suit le début du traitement par Orkambi est inférieur à 90% de la meilleure valeur de l'année précédente et - Si aucun effet bénéfique a été observé sur le nombre des exacerbations ou le BMI ou la qualité de vie Même si le traitement par Orkambi n'a eu aucun effet bénéfique sur la fonction pulmonaire, le nombre des exacerbations, le BMI ou la qualité de

<p>of 'quality of life', dan kan toch een gemotiveerd verslag voor verderzetten van de behandeling door de behandelende arts aan het Weesgeneesmiddelencollege gericht worden.</p>	<p>vie, une demande de renouvellement du remboursement peut être introduite auprès du Collège des médicaments orphelins sur base d'un rapport motivé.</p>
<p><b>Stopping rule:</b>  <i>De mucocentra werken een voorstel uit voor stopping rule bij patiënten die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR gen. Dit voorstel zal overgemaakt worden aan de commissie, ten laatste bij het antwoord van de firma op het beoordelingsrapport.</i></p>	
<p>d) De vergoeding wordt toegestaan door de adviserend geneesheer voor periodes van 12 maanden, in toepassing van de procedure bedoeld in de artikels 7, 8, 9 van het koninklijk besluit van 8 juli 2004 betreffende de vergoeding van weesgeneesmiddelen.</p> <p>Indien er na behandeling met Orkambi wel effect is op longfunctie, aantal exacerbaties, BMI of 'quality of life' komt de patiënt in aanmerking voor verlenging van tegemoetkoming.</p> <p>Onafgezien van de voorziene beschikkingen door bovenstaande procedure, zorgt de adviserend geneesheer, in geval van positieve beslissing:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hij verleent aan de betrokken begunstigde een specifiek en uniek nummer, dat zodanig gecodeerd is dat de identificatie van de begunstigde door derden onmogelijk is. Dit nummer moet de identificatie van de verzekeringsinstelling bevatten alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.</li> <li>Hij deelt bovenvermelde aanvragende arts het uniek nummer mee toegekend aan zijn patiënt, alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.</li> <li>Hij bezorgt aan de ziekenhuisapotheker, bedoeld in punt c) 2.2 hierboven, een document die de identificatie van de begunstigde en de aanvragende arts bevat, alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.</li> </ol>	<p>d) Le remboursement est autorisé par le médecin-conseil par périodes de 12 mois, en application de la procédure visée aux articles 7, 8, et 9 de l'arrêté royal du 8 juillet 2004 relatif au remboursement des médicaments orphelins.</p> <p>Le remboursement peut être renouvelé si le patient présente un effet bénéfique soit au niveau de la fonction pulmonaire, soit sur le nombre d'exacerbations, ou le BMI ou la qualité de vie.</p> <p>Sans préjudice des dispositions prévues par la procédure susvisée, le médecin-conseil devra, en cas de décision positive:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Attribuer au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification du bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur ainsi que les dates de début et de fin de période autorisée.</li> <li>Communiquer au médecin demandeur susvisé le numéro unique attribué à son patient, ainsi que les dates de début et de fin de la période autorisée.</li> <li>Communiquer au pharmacien hospitalier visé au point c). 2.2. ci-dessus, un document sur lequel figure l'identification du bénéficiaire et du médecin demandeur, avec les dates de début et de fin de la période autorisée.</li> </ol>
<p>e) De vergoeding kan slechts toegekend worden indien de betrokken apotheker, voorafgaand aan de aflevering, een kopie van het document bezit bedoeld onder punt d) 3. Met het oog hierop moet de afleverende apotheker dit attest of deze kopie hechten aan de globale individuele factuur van de betrokken patiënt.</p>	<p>e) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation d'une copie du document visé au point d) 3. A cet effet, le pharmacien dispensateur doit joindre cette attestation ou cette copie à la facture intégrée individuelle du patient concerné.</p>

<p>f) Teneinde de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen toe te laten haar taken uit te voeren zoals bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet, meer bepaald een verdere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteit, wordt de vergoeding van de specialiteit toegestaan voor zover de gecodeerde gegevens over de evolutie en uitkomst van begunstigen die deze vergoeding ontvangen, geregistreerd worden en voorwerp van een evaluatie kunnen worden. De modaliteiten eigen aan de aard van de gegevens, de registratie, de verzameling en de evaluatie worden vastgelegd door de Minister op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, na advies van de Commissie over de bescherming van de privé-sfeer.</p>	<p>f) Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription de la spécialité pharmaceutique, le remboursement de la spécialité est accordé pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.</p>
---	---

**BIJLAGE A: model van aanvraagformulier:**

Aanvraagformulier voor vergoeding van de specialiteit ORKAMBI (§ xxx0000 van hoofdstuk IV van het K.B. van 21 december 2001)

**I - Identificatie van de begunstigde (naam, voornaam, inschrijvingsnummer bij de verzekeringsinstelling):**

--	--	--	--

**II – Elementen te bevestigen door een arts-specialist in de pediatrie of in de pneumologie, verbonden aan een door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose:**

Ik ondergetekende, arts-specialist in de pediatrie of in de pneumologie, verbonden aan een door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose, verklaar dat de hierboven vermelde patiënt 12 jaar of ouder is en lijdt aan mucoviscidose en dat hij/zij voldoet aan alle voorwaarden gesteld in § xxx0000 van hoofdstuk IV van het K.B. van 21 december 2001 voor de terugbetaling van de toediening van ORKAMBI:

Inderdaad, de hierboven vermelde patiënt lijdt aan mucoviscidose gediagnosticeerd op basis van gelijktijdig:

de aanwezigheid van 2 CF-geassocieerde mutaties of op basis van een chloride waarde > 60 mmol/l in zweet  
EN

de aanwezigheid van chronische sino-pulmonale ziekte of gastro-intestinale of voedingstoestand afwijkingen  
EN

die homozygoot is voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen, waarvan ik enkel bij de eerste aanvraag het protocol toevoeg van genetische analyse:

Ik verklaar bovendien dat de hierboven vermelde patiënt nog geen longtransplantatie heeft ondergaan.

Ik verbind mij ertoe om mee te werken aan de registratie en verzameling van de gecodeerde gegevens die betrekking hebben op de evolutie en uitkomst van de betrokken patiënt via het Belgisch Mucoviscidose Register van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.

Ik verklaar dat ik mijn patiënt volledig en voorafgaand aan de behandeling met ORKAMBI heb ingelicht over de stopping rules van de terugbetaling van ORKAMBI.

Ik verbind mij ertoe geen terugbetaling meer aan te vragen voor de behandeling met ORKAMBI indien de hierboven vermelde patiënt [stopping rule in te voegen]

- beste ESW in het jaar na start van Orkambi minder is dan 90% van beste ESW in voorbije kalenderjaar en
- er geen enkel aantoonbaar effect is van behandeling op aantal exacerbaties, of BMI of QoL.

**II – A**  Het betreft een eerste aanvraag voor toelating van vergoeding voor een periode van 12 maanden:

Ik, arts-specialist in de pediatrie of de pneumologie verbonden aan een door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose, verklaar dat de hierboven vermelde patiënt nood heeft aan de vergoeding van de specialiteit ORKAMBI met een maximale posologie van 800mg lumacaftor en 500 mg ivacaftor per dag.

**II – B**  Het betreft een aanvraag tot verlenging van vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden:

Ik, arts-specialist in de pediatrie of de pneumologie verbonden aan een door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose, verklaar dat de hierboven vermelde patiënt reeds de terugbetaling voor ORKAMBI bekomen heeft gedurende ..... (aantal) periode(s) van 12 maanden en ik vraag de terugbetaling voor een nieuwe periode van 12 maanden om de behandeling met ORKAMBI te kunnen verderzetten gezien het voortzetten van de behandeling bij de hierboven vermelde patiënt een medische noodzaak is.

- Ik voeg het bewijs toe van [stopping rule in te voegen]
  - dat de beste ESW in het jaar na start van Orkambi meer is dan 90% van beste ESW in voorbije kalenderjaar
  - of
  - dat er een aantoonbaar effect is van behandeling op aantal exacerbaties, of BMI of QoL.

Of

- Ik voeg een gemotiveerd verslag toe voor verderzetten van de behandeling, gericht aan het Weesgeneesmiddelencollege gericht worden.

Op basis van de hierboven vermelde elementen, verklaar ik dat de hierboven vermelde patiënt de vergoeding van de specialiteit ORKAMBI nodig heeft voor een maximale posologie van 800mg lumacaftor en 500 mg ivacaftor per dag en van 13 verpakkingen ORKABI van 112 tabletten.

**III – Identificatie van het door het RIZIV erkend referentiecentrum voor mucoviscidose**



**II – Éléments à attester par un médecin spécialiste dans la pédiatrie ou dans la pneumologie, attaché à un centre de référence reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI:**

Je soussigné, médecin spécialiste en pédiatrie ou pneumologie, attaché à un centre de référence reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI, certifie que le patient mentionné ci-dessus a 12 ans ou plus et est atteint de mucoviscidose et que il/elle remplit tous les conditions figurant au § xxx0000 du chapitre IV de l'A.R. du 21 décembre 2001 pour le remboursement de ORKAMBI :

En effet, le patient mentionné ci-dessus est atteint de mucoviscidose diagnostiquée sur base de, simultanément :

la présence de 2 mutations CF associées ou sur base d'une taux de chlorure dans la sueur > 60 mmol/l

ET

la présence d'une maladie chronique sino-pulmonale ou gastro-intestinale ou déviations de l'état de nutritionnel

ET

qui est homozygote pour la mutation F508del du gène CFTR. dont je rejoin le protocole de l'analyse génétique seulement lors de la première demande :

De plus, je déclare que le patient mentionné ci-dessus n'a pas encore subi une transplantation pulmonaire.

Je m'engage à collaborer à l'enregistrement et la collecte des données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné via le Registre Belge de la Mucoviscidose de l'Institut Scientifique de Sante Publique.

Je déclare que j'ai informé mon patient, préalablement au traitement par ORKAMBI, d'une façon complète sur les stopping rules du remboursement d'ORKAMBI.

Je m'engage **de ne plus demander un renouvellement du remboursement**

**-Si la meilleure valeur du VEF, obtenue au courant de l'année qui suit le début du traitement par Orkambi est inférieur à 90% de la meilleure valeur de l'année précédente et**

**- Si aucun effet bénéfique a été observé sur le nombre des exacerbations ou le BMI ou la qualité de vie à ne plus demander le remboursement pour le traitement par ORKAMBI si [stopping rule in te voegen]**

**II – A  Il s'agit d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois:**

Je soussigné, médecin spécialiste en pédiatrie ou pneumologie, attaché à un centre de référence reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI, certifie que le patient mentionné ci-dessus nécessite de recevoir le remboursement de ORKAMBI avec une posologie maximale de 800 mg lumacaftor et 500 mg ivacaftor.

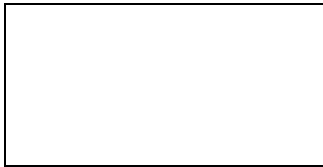
**II – B  Il s'agit d'une demande de prolongation de remboursement pour une nouvelle période de 12 mois:**

Je soussigné, médecin spécialiste en pédiatrie ou pneumologie, attaché à un centre de référence reconnu en matière de mucoviscidose par l'INAMI, certifie que le patient mentionné ci-dessus a déjà bénéficié du remboursement de ORKAMBI durant .....(nombre) périodes de 12 mois et je demande le remboursement pour une nouvelle période de 12 mois





□□□ / □□□ / □□□□□ (date)



(cachet)

..... (signature du médecin)

## 5. EVALUATIE

Het dossier betreft een aanvraag tot opname van Orkambi (lumacaftor / ivacaftor) 200 mg / 125 mg, in verpakking van 112 filmomhulde tabletten, op de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten.

Voor België betreft het een inschrijvingsprocedure in klasse I want er is een meerwaarde-claim.

### 5.1. TOEPASSINGSGBIED

Orkambi is geïndiceerd voor de behandeling van mucoviscidose of cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder, met een homozygote F508del mutatie in het Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gen.

#### 5.1.1. Toelichting over de ziekte

(Davies 2007, van der Ent 2007, BMR 2013, SmPC)

##### Ontstaanswijze

Mucoviscidose of cystische fibrose is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen op chromosoom 7q34. Het CFTR-eiwit is een chloridekanaal dat aanwezig is op het oppervlak van epitheelcellen in meerdere organen en heeft meerdere functies. Het eiwit fungeert voornamelijk als ionkanaal dat de waterbalans ter hoogte van het epitheeloppervlak reguleert via chloorsecretie en de inhibitie van natriumabsorptie.

Momenteel zijn bijna 2000 mutaties in het CFTR-gen bekend die aanleiding geven tot CF. De mutaties veroorzaken een verstoord chloride- en watertransport over de membranen en resulteren in verschillende fenotypes van de aandoening. De meest frequent voorkomende mutatie is een deletie van 3 basenparen, waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt, de F508del mutatie. De mutaties worden ingedeeld in zes klassen, overeenkomstig de aard van de fysiologische verstoring die optreedt:

- **Klasse I:** Defect in eiwitsynthese. Het CFTR-eiwit ontbreekt indien er twee allelen zijn met een klasse I mutatie.
- **Klasse II:** Defect in de aanmaak en afwerking van het CFTR-eiwit (onder meer F508del mutatie). Aanmaak van het eiwit vindt plaats, maar met defecten in de structuur waardoor het niet of onvolledig beschikbaar komt. De F508del-mutatie beïnvloedt het CFTR-eiwit op meerdere manieren, voornamelijk door een defect te veroorzaken in cellulair transport waardoor de hoeveelheid CFTR op het celoppervlak afneemt. De geringe hoeveelheid F508del-CFTR die het celoppervlak bereikt, heeft weinig open kanalen (lage channel-open probability) (defecte 'channel-gating'). Bij patiënten met een homozygote F508del mutatie verloopt de vouwing van het CFTR-eiwit abnormaal. Een aanzienlijk deel wordt afgebroken en het CFTR-eiwit dat wel het celoppervlak bereikt vertoont een gebrekkige activiteit.
- **Klasse III:** Defect in de regulatie van het CFTR-eiwit met defecte functionaliteit tot gevolg (= 'CFTR-gating' mutaties).

- **Klasse IV:** Verstoorde geleidbaarheid van het CFTR-chloridekanaal.
- **Klasse V:** Partiële defecten in de synthese of de aanmaak en afwerking van het CFTR-eiwit.
- **Klasse VI:** Gereduceerde stabiliteit van het CFTR-eiwit.

### Ziektemanifestatie

De ziekte manifesteert zich in meerdere organen waaronder luchtwegen, pancreas, darmstelsel en voortplantingssysteem. De klinische presentatie varieert met de leeftijd. Bij neonaten kan CF aanleiding geven tot meconiumileus. Bij jonge kinderen staan voornamelijk recidiverende infecties van de luchtwegen op de voorgrond, alsook groeivertraging door een verstoorde pancreasfunctie met steatorrhee, diarree en abdominale distensie tot gevolg. Ook bij oudere kinderen en volwassenen zijn de respiratoire symptomen prominent, al dan niet gepaard gaand met vinger clubbing, nasale poliepen of sinusitis. Daarnaast kan mannelijke infertiliteit optreden, door een congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens. Ook minder frequente presentaties zijn mogelijk, zoals acute pancreatitis, malabsorptieverschijnselen, anemie, rectale prolaps en longinfecties met atypische mycobacteriën.

### Diagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van de elektrolytenniveaus in het zweet. Bij de meeste mensen met mucoviscidose is de chlorideconcentratie in het zweet verhoogd (> 60 mmol/l). Er bestaat echter een grijze zone met een chlorideconcentratie tussen 40 en 60 mmol/l en CF kan ook voorkomen met normale chlorideconcentraties. Het wordt aanbevolen bij alle patiënten met CF om een genetische analyse uit te voeren, teneinde de genmutaties te identificeren.

## 5.1.2. Epidemiologische gegevens

### België

De epidemiologische gegevens voor België zijn gebaseerd op de gegevens van het Belgische Mucoviscidose Register (BMR). In 2013 waren 1186 patiënten geregistreerd in het register, hetgeen naar schatting > 90% betreft van alle patiënten met CF. De mediane leeftijd bij diagnose van een homozygote F508del mutatie was 3 maand (BMR 2013).

Door de firma Vertex opgevraagde gegevens bij het BMR tonen dat in 2012 515 CF patiënten met een homozygote F508del mutatie geregistreerd werden met onderstaande verdeling volgens leeftijdscategorie en transplantatiestatus (gegevens opgevraagd door Vertex bij het BMR):

Leeftijdsgroep	Aantal	Aantal getransplanteerd
2 - 5 jaar	37	0
6 - 11 jaar	71	0
+ 12 jaar	407	71
Totaal	515	71

In 2013 werden 538 CF patiënten geregistreerd die homozygoot zijn voor de F508del mutatie (+ 4,5%). Gegevens met betrekking tot leeftijd en transplantatiestatus zijn niet gekend (BMR 2013).

### Nederland

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) schat dat in Nederland 1530 mensen CF of CF-gerelateerde ziekte hebben. In 2014 waren 1499 patiënten opgenomen in de NCFS registratie. De uitslag van het genetisch onderzoek is gekend bij 97% van de patiënten. Bij 53,6% van de CF-patiënten betreft het een homozygote F508del mutatie (NCFS 2015).

Op basis van de CF registratie blijkt dat in Nederland 541 homozygote F508del patiënten gekend zijn van minstens 12 jaar. Een deel van de patiënten (n = 43) heeft een longtransplantatie ondergaan en komt daardoor niet in aanmerking voor

behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een behandeling met lumacaftor / ivacaftor, wordt aldus geschat op 498 (gegevens opgevraagd door Vertex bij de NCFS).

### 5.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

In Nederland werd in 2008 een landelijke richtlijn gepubliceerd voor de diagnose en behandeling van CF. De huidige behandeling van CF is symptomatisch en gericht op het bestrijden van pulmonale exacerbaties (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica en kinesitherapie) en een verbetering van de voedingstoestand (energierijke voeding, pancreasenzym-suppletie). Vaccinatie wordt aanbevolen om het risico op infecties te reduceren (influenza, hepatitis A/B, pneumokokken, Haemophilus Influenzae type B). Ook krachttraining en training van het uithoudingsvermogen zijn aangewezen. Daarnaast moeten mogelijke gevolgen op langere termijn adequaat gescreend en behandeld worden, waaronder diabetes mellitus en een afname van de botmineraaldichtheid. Bij patiënten met CF met een éénsecondewaarde, of een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) lager dan 30% dient de mogelijkheid tot longtransplantatie overwogen te worden (CBO 2007). De aanbevelingen uit de Europese behandelrichtlijn (European Cystic Fibrosis Society - ECFS) sluiten aan bij de Nederlandse richtlijnen (Smyth 2014). Er zijn geen specifieke Belgische richtlijnen voor CF.

Naast louter symptomatische behandeling, worden een aantal moleculen onderzocht teneinde structureel in te werken op het deficiënte CFTR kanaal. Recent onderzoek toonde evidentie voor een therapeutische meerwaarde van ivacaftor (Kalydeco) ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten  $\geq$  6 jaar met CF en een G551D gating-mutatie, alsook matige evidentie voor een meerwaarde van ivacaftor bij gating-mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR gen, ten opzichte van best ondersteunende zorg; bij patiënten met G970R mutatie kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld (CTG-rapport dag 90 procedure 369; GVS-rapport 14/26). Voor bovenvermelde gatingmutaties wordt ivacaftor aanbevolen in de guidelines van het National Guideline Clearing House (NGC 2014). In de ECFS richtlijnen wordt ivacaftor aanbevolen voor patiënten met een G551D mutatie (Smyth 2014). Ivacaftor verhoogt de waarschijnlijkheid van een open CFTR kanaal, met een positief effect op de klinische parameters. Ivacaftor in monotherapie bleek echter geen therapeutische meerwaarde te hebben versus placebo bij patiënten met een homozygote F508del mutatie (NGC 2014). Bijgevolg is ivacaftor monotherapie geen gebruikelijke behandeling in deze patiëntenpopulatie.

Analoog aan Kalydeco dat gericht is op de structurele behandeling van bepaalde gating mutaties, is Orkambi het eerste geregistreerde geneesmiddel dat gericht is op de structurele behandeling van het genetische defect bij patiënten met een homozygote F508del mutatie. Gezien de recente marktautorisatie, zijn er momenteel nog geen richtlijnen die zich uitspreken over deze behandeling.

## 5.2. FARMACOTHERAPEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.2.1. Werkingsmechanisme

Het combinatiepreparaat lumacaftor / ivacaftor is gericht op de structurele behandeling van het genetische defect bij patiënten met een homozygote F508del mutatie. Lumacaftor werkt in op de vouwing en het cellulair transport van het CFTR eiwit en ivacaftor verbetert de opening van de CFTR kanalen.

Lumacaftor is een CFTR-corrector die rechtstreeks inwerkt op het F508del-CFTR om de cellulaire verwerking en het cellulaire transport ervan te verbeteren, waardoor de hoeveelheid functioneel CFTR op het celoppervlak toeneemt. Ivacaftor is een potentieerder van CFTR die voor een toename in het chloridetransport zorgt door het aantal open kanalen (of 'gating') van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak te vergroten. Het gecombineerde effect van lumacaftor en ivacaftor zorgt voor een toename van de hoeveelheid en werking van het F508del-CFTR op het celoppervlak, wat tot een toename in het transport van chloride-ionen leidt. De precieze mechanismen waarmee lumacaftor de cellulaire verwerking en het cellulaire transport van F508del-CFTR verbetert en ivacaftor het F508del-CFTR versterkt, zijn niet bekend. Zie verder FDA-

analyse van de werking van lumacaftor mono respectievelijk ivacaftor mono bij patiënten met homozygote F508del mutatie.

### 5.2.2. Plaats in de farmacotherapeutische groep

Orkambi behoort tot de klasse van andere respiratoire geneesmiddelen, ATC R07AX.

ATC codes: R07AX30 voor Orkambi en R07AX02 voor Kalydeco.

### 5.2.3. Voorgestelde posologie

De aanbevolen dosering is tweemaal daags twee tabletten. De totale dagelijkse dosis bedraagt daarmee 800 mg lumacaftor en 500 mg ivacaftor. De Commissie noteert dat de dagdosis ivacaftor bij Orkambi (500 mg) beduidend hoger is dan bij Kalydeco (300 mg); dit vindt zijn verklaring in het enzyminducerend effect van lumacaftor op CYP3A (bron: EPAR). Zie ook verder keuze van dosis Orkambi in de klinische studies.

#### Specifieke groepen:

##### Leverfunctiestoornissen

- Bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B) wordt aangeraden om de dosis aan te passen naar twee tabletten in de ochtend en één tablet 's avonds (totale dagelijkse dosering 600 mg/375 mg).
- Toepassing van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) is niet onderzocht, maar er wordt aangenomen dat blootstelling aan lumacaftor/ivacaftor bij deze patiënten hoger is dan bij patiënten met Child-Pugh klasse B. Er wordt aangeraden om bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen lumacaftor/ivacaftor toe te dienen in een maximale dosering van 400mg/250mg per dag (gegeven als 's ochtends één tablet en 's avonds één tablet).

##### Cytochrome 3A (CYP3A)

- Wanneer lumacaftor/ivacaftor combinatietherapie wordt gestart bij patiënten die reeds sterke CYP3A remmers gebruiken, dan dient de dosering gedurende de eerste week te worden verlaagd tot 200mg/125mg per dag (één tablet per dag). Na deze eerste week kan de geregistreerde aanbevolen dosering worden gegeven.

##### Nierinsufficiëntie

- Voor patiënten met mild tot matig nierfalen zijn geen dosisaanpassingen nodig. Voorzichtigheid is geboden wanneer lumacaftor/ivacaftor wordt gebruikt bij patiënten met ernstig nierfalen.

##### Patiënten $\geq 65$ jaar en kinderen $< 12$ jaar

- De veiligheid en werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten  $\geq 65$  jaar en kinderen  $< 12$  jaar zijn niet vastgesteld.

### 5.2.4. Toedieningswijze

Orkambi tabletten dienen oraal te worden ingenomen met vet bevattend voedsel.

## 5.3. EVALUATIE VAN DE THERAPEUTISCHE WAARDE EN HET BELANG VAN DE SPECIALITEIT

### 5.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

In het aanvraagdossier werd beroep gedaan op de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en het European public assessment report (EPAR) van lumacaftor / ivacaftor, alsook op gepubliceerde onderzoeken uit peer reviewed tijdschriften. Daarnaast werd een literatuuronderzoek uitgevoerd in Medline via Pubmed op 11 november 2015:

- Zoektermen: (lumacaftor OR ivacaftor) AND (F508del OR phe508del)
- Limieten: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Research Support, N.I.H., Extramural
- De literatuurreferenties werden gescreend op titel en abstract. Enkel klinische studies (fase II – IV) van lumacaftor en / of ivacaftor werden geïnccludeerd.

Deze literatuurstudie leverde 8 referenties op, waarvan er 4 werden weerhouden. De studies die niet geïnccludeerd werden, betroffen in vitro studies.

Geïnccludeerde studies:

- VX08-770-104; Discover: Fase II studie van ivacaftor monotherapie bij homozygote F508del CF patiënten (Flume 2012)
- VX09-809-101: Fase IIa studie van lumacaftor monotherapie bij homozygote F508del CF patiënten (Clancy 2012)
- VX09-809-102: Fase II studie van lumacaftor monotherapie of in combinatie met ivacaftor bij homozygote en heterozygote F508del CF-patiënten (Boyle 2014)
- Traffic en Transport: 2 fase III studies van lumacaftor / ivacaftor combinatietherapie bij homozygote F508del CF-patiënten (Wainwright 2015)

Geëxcludeerde studies (in vitro-studies):

- Eckford P, et al. VX-809 and related corrector compounds exhibit secondary activity stabilizing active F508del-CFTR after its partial rescue to the cell surface. *Chem Biol* 2014; 21(5): 666-78.
- Zhang S, et al. Resveratrol enhances airway surface liquid depth in sinonasal epithelium by increasing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator open probability. *PLoS One* 2013; 8(11): e81589.
- Ren H, et al. VX-809 corrects folding defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein through action on membrane-spanning domain 1. *Mol Biol Cell* 2013; 24(19): 3016-24.
- Pyle L, et al. Regulatory domain phosphorylation to distinguish the mechanistic basis underlying acute CFTR modulators. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301(4): L587-97.

In onderstaande evaluatie wordt in detail ingegaan op bovenstaande fase III studies. Daarnaast wordt de fase III progress-studie (extensie-studie van de traffic en transport studies) kort besproken, waarvan de interimresultaten beschreven werden in het aanvraagdossier en de EPAR.

Ter info: De EPAR vermeldt een lopende farmacokinetische studie bij kinderen van 6 tot 11 jaar, teneinde de registratie op termijn uit te breiden naar jongere kinderen.

#### 5.3.1.1. WERKZAAMHEID

Door het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) werden richtlijnen ontwikkeld met betrekking tot de ontwikkeling van medicinale producten voor de behandeling van CF. Deze richtlijnen worden gebruikt in de kritische evaluatie van de betrokken studies (CHMP 2009).

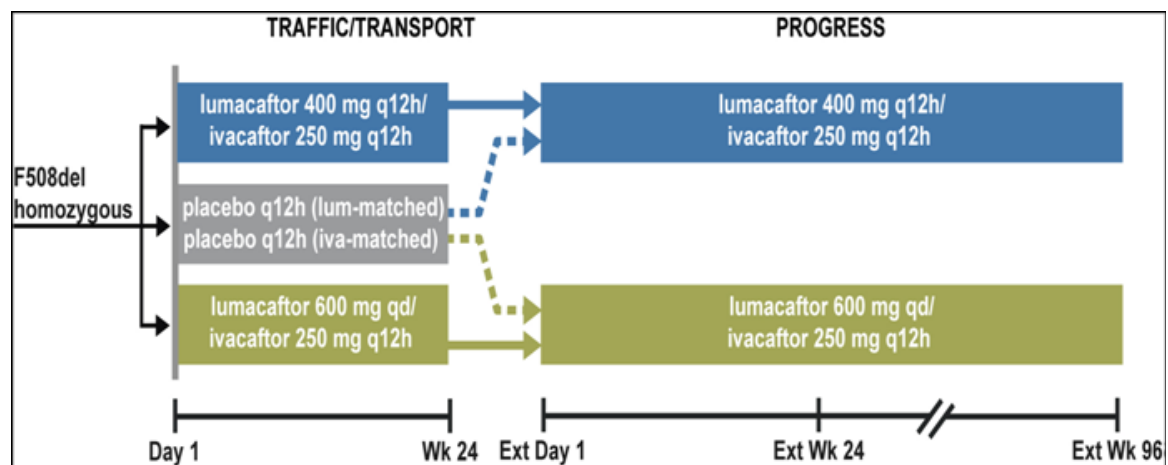
## FASE I

De blootstelling aan ivacaftor bleek met ongeveer 80% gereduceerd bij gelijktijdige toediening van lumacaftor. In het combinatiepreparaat werd ivacaftor aldus hoger gedoseerd (250 mg 2\*/dag) ten opzichte van de dosage van ivacaftor in monotherapie bij patiënten met klasse III gating mutaties (150 mg 2\*/ dag) (EPAR).

## FASE II STUDIES

Uit de fase II studies bleek dat zowel ivacaftor als lumacaftor monotherapie geen klinisch relevante effecten had op de FEV1 bij CF patiënten met homozygote F508del mutatie (EPAR, Flume 2012, Clancy 2012). Met de combinatietherapie van lumacaftor (600 mg/d of 400 mg 2\*/d) en ivacaftor (250 mg 2\*/d) werd een significante verbetering aangetoond van het percentage voorspelde FEV1 bij patiënten met een homozygote F508del mutatie. Bij patiënten met heterozygote F508del mutatie werd geen significante verbetering geobserveerd van het percentage voorspelde FEV1 (EPAR, Boyle 2014)). Aan de hand van deze studieresultaten werd het behandelingschema bepaald dat verder onderzocht werd in het fase III studieprogramma.

## FASE III STUDIES



### → TRAFFIC EN TRANSPORT STUDIE

#### Kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd

##### Aard / Type

De traffic en transport studies hadden hetzelfde opzet.

Beide studies waren fase III, multinationale, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies die de werkzaamheid en veiligheid evalueerden van een behandeling met de combinatie lumacaftor - ivacaftor gedurende 24 weken, bij patiënten met CF en een homozygote F508del mutatie.

Het studiedesign en de data-analyse waren identiek, met uitzondering van ambulante electrocardiografie meting (enkel traffic) en farmacokinetische metingen bij volwassenen (enkel transport).

### Kwaliteit

- De randomisatie werd gestratificeerd volgens leeftijd (< 18 jaar versus >= 18 jaar), geslacht en longfunctie (< 70% versus >= 70% van voorspelde FEV1-waarde bij screening). Er werd gebruik gemaakt van een interactief web respons systeem voor de allocatie van patiënten.
- Zowel patiënten als alle betrokken personeel / onderzoekers, waren geblindeerd, met uitzondering van de staf bij medische urgentie-situaties.
- Een totale sample size van 501 patiënten (167 in elke studie-arm) werd berekend om met 99% zekerheid een absolute verandering in percentage voorspelde FEV1 te detecteren voor de actieve behandelgroepen versus placebo met een significantieniveau van 0,025 (en uitgaande van een standaarddeviatie van 8%). Er werd rekening gehouden met een drop-out van 10%.
- Statistiek:
  - De full analysis set (alle gerandomiseerde patiënten die minstens één dosis studiemedicatie ontvingen), werd gebruikt voor de efficaciteitsanalyses.
  - Het primaire eindpunt in de studie was de absolute verandering in percentage voorspelde FEV1 op week 24. De primaire analyse voor dit eindpunt was gebaseerd op een mixed-effects model voor herhaalde metingen, waarbij gecorrigeerd werd voor geslacht en leeftijdsgroep, alsook % voorspelde FEV1 bij screening. Een Bonferroni correctie werd gebruikt ter correctie van multipliciteit (twee actieve studie-armen). De test werd significant beschouwd versus placebo bij een p-waarde <= 0,025. Het resultaat van het model was de gemiddelde absolute verandering in % voorspelde FEV1 op week 16 en week 24. De kans op een type I fout werd gecontroleerd op 0,05 in elke studie.
  - De analyse van de continue secundaire eindpunten was analoog aan de analyse van het primaire eindpunt. Voor de <= 5% toename in gemiddelde relatieve verandering in % voorspelde FEV1 werd een tweezijdige Cochran-Mantel-Haenszel test gebruikt, voor het aantal pulmonale exacerbaties een binomiale regressie-analyse. Binnen iedere actieve behandelarm, werd een hiërarchische test procedure gehanteerd om te corrigeren voor de multipliciteit van primaire en secundaire eindpunten. Een test werd significant beschouwd versus placebo bij een p-waarde <= 0,025 en indien alle voorgaande testen significant waren. Voor de testhiërarchie voor de secundaire uitkomstmaten; zie onder 'weerhouden werkzaamheidscriteria'. De test hiërarchie werd niet toegepast in de gepoolde analyses.

### Evaluatie:

- **De blinding en allocatie van patiënten waren adequaat.**
- **De uiteindelijke sample size van de studie lag hoog. Het EPAR rapport geeft aan dat, conform de sample size berekeningen, minder dan 60 patiënten per studie-arm zouden hebben volstaan om met 90% zekerheid een verschil van 5% in percentage voorspelde FEV1 te detecteren. Dit impliceert dat het aantonen van een statistisch significant effect op zich weinig relevant is, tenzij het gepaard gaat met een klinisch relevante effectgrootte, hetgeen in rekening moet worden gebracht bij de interpretatie van de studieresultaten. De grote sample size wordt gejustifieerd in het kader van een adequaat veiligheidsprofiel.**
- **Er moet worden opgemerkt dat de testhiërarchie voor de secundaire uitkomstmaten niet werd gehanteerd voor de gepoolde analyse.**

### Comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen

Bij beide studies werd de actieve behandeling vergeleken met placebo. De (pre-studie) medicatie van de patiënten mocht worden verdergezet.

De patiënten werden ad random toegewezen aan één van volgende behandelarmen;

- Groep1: 600 mg lumacaftor 1\*/dag + 250 mg ivacaftor 2\*/dag
- Groep 2: 400 mg lumacaftor 2\*/dag + 250 mg ivacaftor 2\*/dag

- placebo

#### **Evaluatie:**

- De comparator (placebo + supportieve behandeling) is adequaat, gezien het ontbreken van geregistreerde behandelingen in deze indicatie. Placebo-gecontroleerde studies, bovenop de beste ondersteunende zorg wordt ook aanbevolen in de CHMP guidelines. Deze guidelines bevelen echter aan om ook de concomitante behandelingen te standaardiseren (waaronder bronchodilatoren, fysiotherapie, mechanische therapie, dieet, ...), hetgeen in de betrekkelijke studies niet gebeurde.
- De dosering van ivacaftor (250 mg 2\*/dag) was gebaseerd op een interactiestudie tussen lumacaftor en ivacaftor, waaruit bleek dat de plasmaconcentratie van ivacaftor (150 mg 2\*/dag, de dosis die gehanteerd wordt voor patiënten met een Gly551Asp- of gerelateerde mutatie) sterk gereduceerd wordt bij gelijktijdige toediening van lumacaftor (Wainwright 2015). De dosisselectie van de combinatie ivacaftor / lumacaftor was gebaseerd op de resultaten van de fase II-studie (Boyle 2014) met lumacaftor monotherapie en lumacaftor / ivacaftor combinatietherapie (EPAR). De dosisselectie wordt adequaat beschouwd.

#### **Bestudeerde populatie en doelgroep**

De studie werd uitgevoerd bij 1108 patiënten (1:1:1) uit meer dan 200 behandelcentra in de Verenigde Staten, Europa en Australië.

Bestudeerde populatie:

Inclusie:

- bevestigde diagnose van CF + homozygoot voor F508del CFTR mutatie
- >= 12 jaar
- FEV1 40 à 90% van voorspelde waarde (bij screening)
- stabiele ziekte

Exclusie:

- acute luchtweginfecties, pulmonale exacerbaties of medicatie aanpassing voor longziekten < 4 weken voorafgaand aan eerste dosering studiemedicatie
- eerdere orgaan- of hematologische transplantatie
- gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A remmers of matig / sterke CYP3A inductoren
- alcohol- of drugverslaving < 1 jaar voorafgaand
- deelname aan studie met experimenteel geneesmiddel < 30 dagen voorafgaand aan screening

#### **Evaluatie:**

Er werd een aanzienlijk aantal patiënten geïncludeerd uit diverse studiecentra, met in elke studie-arm > 300 patiënten. De bestudeerde populatie stemt overeen met de doelgroep, met uitzondering van patiënten met een FEV1 < 40% van de voorspelde waarde bij screening, die niet vertegenwoordigd zijn in de studiepopulatie. [Dit is echter conform de CHMP guidelines, die aanraden de studie uit te voeren bij patiënten met milde tot matige ziekte-ernst (CHMP 2009).] Een aantal patiënten (n=81) met een FEV1 >= 40% bij screening, had een FEV1 < 40% bij aanvang van de studie. Subgroepanalyse toonde vergelijkbare klinische effecten en een vergelijkbaar veiligheidsprofiel binnen deze populatie.

#### **Weerhouden werkzaamheidscriteria**

Primair eindpunt:



- absolute verandering percentage voorspelde FEV1 tussen studie-aanvang en week 24 (gemiddelde van absolute verandering week 16 en absolute verandering week 24 ter reductie van variabiliteit). Met andere woorden, geen zuiver effect van FEV1 gemeten tijdens de 24<sup>ste</sup> week van behandeling. De studie werd gepowert met als doel een verschil van 5% te detecteren tussen de verschillende behandelarmen.

Voornaamste secundaire eindpunten (volgens testhiërarchie):

- relatieve verandering percentage voorspelde FEV1 tussen studie-aanvang en week 24 (gemiddelde week 16 en 24)
- absolute verandering BMI week 24
- absolute verandering Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) score week 24 (respiratoir domein)
- percentage patiënten met een relatieve toename  $\geq 5\%$  in percentage voorspelde FEV1
- aantal pulmonale exacerbaties gedurende 24 weken (gedefinieerd volgens de gemodificeerde Fuchs criteria: nieuwe of gewijzigde antibioticabehandeling voor  $\geq 4$  van de volgende symptomen: nieuwe of toegenomen hemoptoe, toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise / vermoeidheid / lethargie,  $\geq 38^\circ\text{C}$ , anorexia / gewichtsverlies, sinusale pijn of gevoeligheid, verandering in sinussecreties, veranderingen in klinisch onderzoek van de thorax, afname longfunctie met 10%, radiografische veranderingen indicatief voor longinfectie.

Daarnaast werden onder meer ook volgende parameters nagekeken; de absolute verandering in z-score voor gewicht, lengte en BMI, alsook het aantal patiënten voor wie hospitalisatie / intraveneuze antibiotica noodzakelijk was. Het veiligheidsprofiel werd bepaald aan de hand van het optreden van ongewenste effecten, labo-parameters, vitale tekens, electrocardiografie.

#### Evaluatie:

- **FEV1 (FEV1 wordt weergegeven als percentage van de voorspelde waarde, de referentiewaarde bij een gezond persoon na correctie voor leeftijd, geslacht en ras):**
  - In de CHMP guidelines wordt FEV1 beschouwd als het meest adequate (klinische) primaire eindpunt, als parameter voor de longfunctie. Het initiële longdefect bij CF is obstructief. Bronchiëctasieën en obstructief longlijden zijn de voornaamste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met CF.
  - Een studieduur van 6 maanden wordt aanbevolen om de effectiviteit op longfunctie na te gaan. De snelheid waarmee de FEV1 afneemt is de sterkste klinische predictor van mortaliteit. Teneinde een afname van de snelheid van ziekteprogressie te detecteren, is een langere behandelduur noodzakelijk. Ook om de veiligheid in kaart te brengen, wordt een behandelduur van 12 maanden aanbevolen. De behandelduur in bovenstaande studies, bedraagt 24 weken. Na afloop van de extensiestudie, zal een totale behandelduur van 120 weken bereikt worden (echter slechts deels placebo-gecontroleerd).
  - Het primaire eindpunt in de studie verschilt van het aanbevolen eindpunt, aangezien een gemiddelde waarde van de observaties na 16 en 24 weken werd gehanteerd (en niet de uiteindelijke waarde na 24 weken). Dit werd beargumenteerd door de reductie van de variabiliteit ten opzichte van het hanteren van één puntschatting op week 24. De EPAR acht de puntschatting op week 24 een meer adequate maat voor de effecten op langere termijn. (Nota: De SmPC vermeldt de waarden voor de puntschatting op week 24.)
- **Fysiologische parameters:**
  - In bovenstaande studies werd een absolute verandering in BMI gehanteerd, hetgeen in het EPAR rapport als adequate parameter wordt beschouwd ter evaluatie van de nutritionele status van de patiënt.
  - De CHMP guidelines bevelen aan om bij kinderen systematisch groei en ontwikkeling na te gaan. Het EPAR rapport meldt als additionele secundaire parameters gewicht, lengte alsook leeftijd gestandaardiseerde z-scores voor BMI, gewicht en lengte. Deze werden (met uitzondering van gewicht) noch in de publicatie, noch in het EPAR rapport besproken. Andere

ontwikkelingsgerelateerde parameters werden niet vermeld. De commissie merkt op dat leeftijd gestandaardiseerde z-score voor gewicht, wel als klinisch relevante parameter wordt gehanteerd in het farmaco-economisch rapport.

- **CFQ-R:**
  - De CFQ-R vragenlijst is gevalideerd voor CF en wordt door de CHMP aanbevolen als parameter voor levenskwaliteit. Deze vragenlijst heeft betrekking op nachtelijke hoest, de aanwezigheid van mucus en het comfort van ademhaling. Het betreft een 100-punten schaal, waarbij hogere scores overeenstemmen met een hogere levenskwaliteit. Een verschil van 4 punten wordt gezien als minimaal klinisch relevant verschil (MCID) (Quittner 2009, EPAR).
- **Pulmonale exacerbaties:**
  - De evaluatie van het aantal pulmonale exacerbaties (als secundair eindpunt) is conform de CHMP guidelines. Pulmonale exacerbaties zijn gecorreleerd met een deterioratie van de longfunctie op lange termijn, alsook een verminderde levensverwachting en aldus een belangrijke klinische parameter (EPAR).

### Resultaten van de belangrijkste studies

Van de 1122 patiënten die gerandomiseerd werden, kregen 1108 patiënten minstens 1 dosis studiemedicatie of placebo toegediend (full analysis set). De basale demografische kenmerken waren vergelijkbaar voor de verschillende studiegroepen, waaronder het gebruik van (andere) medicatie, gerelateerd aan CF. De gemiddelde FEV1-waarde bij aanvang bedroeg 61% van de voorspelde waarde.

Characteristic	Placebo (N=371)	LUM (600 mg/day)–IVA (N=368)	LUM (400 mg every 12 hr)–IVA (N=369)
Female sex — no. (%)	181 (48.8)	182 (49.5)	182 (49.3)
Mean age (range) — yr	25.4 (12–64)	24.5 (12–54)	25.3 (12–57)
Age group — no. (%)			
12 to <18 yr	96 (25.9)	96 (26.1)	98 (26.6)
≥18 yr	275 (74.1)	272 (73.9)	271 (73.4)
Percentage of predicted FEV <sub>1</sub> at baseline			
Mean (range)	60.4 (33.9–99.8)	60.8 (31.1–92.3)	60.5 (31.3–96.5)
Subgroup — no. (%)			
<40	28 (7.5)	24 (6.5)	29 (7.9)
≥40 to <70	238 (64.2)	241 (65.5)	233 (63.1)
≥70 to ≤90	97 (26.1)	98 (26.6)	100 (27.1)
>90	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)
Mean BMI (range)†	21.0 (14.1–32.2)	21.0 (14.2–35.1)	21.5 (14.6–31.4)
Maintenance use of pulmonary or respi- ratory cystic fibrosis therapy at baseline — no. (%)			
Bronchodilators	342 (92.2)	342 (92.9)	344 (93.2)
Dornase alfa	281 (75.7)	289 (78.5)	273 (74.0)
Inhaled antibiotics	258 (69.5)	232 (63.0)	225 (61.0)
Azithromycin	233 (62.8)	233 (63.3)	215 (58.3)
Inhaled hypertonic saline	220 (59.3)	197 (53.5)	227 (61.5)
Inhaled glucocorticoids	220 (59.3)	213 (57.9)	212 (57.5)

\* The LUM (600 mg/day)–IVA group received 600 mg of lumacaftor (LUM) once daily in combination with 250 mg of ivacaftor (IVA) every 12 hours; the LUM (400 mg every 12 hr)–IVA group received 400 mg of lumacaftor every 12 hours in combination with 250 mg of ivacaftor every 12 hours. FEV<sub>1</sub> denotes forced expiratory volume in 1 second.

† The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

(Wainwright 2015)

De meerderheid van de patiënten voltooide het toegewezen studieregime (groep 1: 348 patiënten = 94,6%; groep 2: 344 patiënten = 93,2%; placebogroep: 362 patiënten = 97,6%).

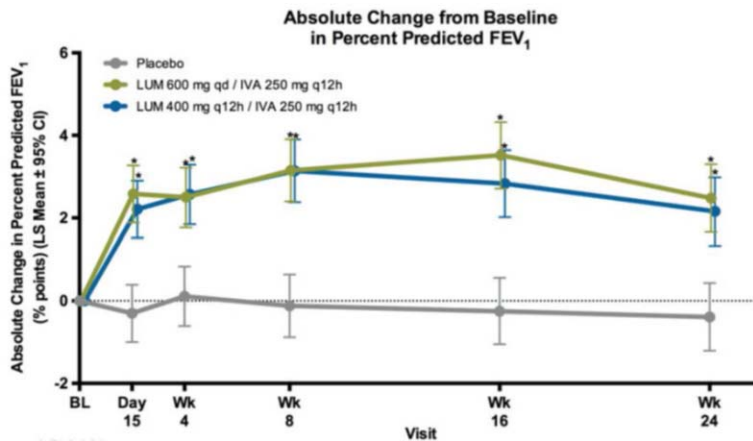
groep 1: 600 mg lumacaftor 1\*/dag + 250 mg ivacaftor 2\*/dag

groep 2: 400 mg lumacaftor 2\*/dag + 250 mg ivacaftor 2\*/dag (dit is de uiteindelijk aanbevolen dosis)

De adherentie was vergelijkbaar voor de lumacaftor / ivacaftor (99,1%) groepen en de placebogroep (98,5%) (Wainwright 2015).

#### Primaire eindpunt (Wainwright 2015)

Het primaire eindpunt, de absolute verandering in het percentage voorspelde FEV<sub>1</sub>, was significant verschillend ten opzichte van placebo in beide behandelarmen in beide studies. FEV<sub>1</sub> verbeteringen traden reeds op na 15 dagen en bleven behouden gedurende de studieduur. De gepoolde effectgrootte (ten opzichte van placebo) op week 24 bedroeg 3,3% voor groep 1 (95% BI: 2,3 – 4,3; p < 0,001) en 2,8% voor groep 2 (95% BI: 1,8 – 3,8; p < 0,001).



Absolute verandering t.o.v. baseline van het percentage voorspelde FEV<sub>1</sub> waarde (PPFEV<sub>1</sub>) gedurende 24 weken (gepoolde resultaten uit fase III studies TRAFFIC, TRANSPORT). \* $p < 0,025$  (voor verschil versus placebo).

### Secundaire eindpunten (Wainwright 2015)

- FEV<sub>1</sub>:
  - Het verschil tussen de actieve behandelgroepen en placebo met betrekking tot de gemiddelde relatieve verandering in percentage voorspelde FEV<sub>1</sub> was significant voor groep 1 en groep 2 in beide studies. Het gepoolde verschil bedroeg 5,6% voor groep 1 (95% BI: 3,8 – 7,3;  $p < 0,001$ ) en 4,8% voor groep 2 (95% BI: 3,0 – 6,6;  $p < 0,001$ ).
  - In elke studie was de odds ratio (behandelde groepen ten opzichte van placebo)  $> 1$  voor een relatieve toename  $\geq 5\%$  in % van de voorspelde FEV<sub>1</sub>. Het verschil was echter niet statistisch significant conform de test hiërarchie<sup>o</sup> ( $p < 0,001$  tot  $p = 0,002$ ). In de gepoolde resultaten was de odds ratio voor groep 1 = 2,9 (95% BI: 2,1 – 4,0;  $p < 0,001$ ) en voor groep 2 = 2,2 (95% BI: 1,6 – 3,1;  $p < 0,001$ ). Het percentage patiënten met een relatieve toename  $\geq 5\%$  in % van de voorspelde FEV<sub>1</sub> bedroeg respectievelijk 39% en 46% voor groep 1 en 2 versus 22% voor de placebogroep. Voor een relatieve toename van  $\geq 10\%$  bedroeg dit respectievelijk 24% en 27% voor groep 1 en 2 versus 13% voor de placebogroep.
- BMI:
  - De BMI nam toe voor alle lumacaftor / ivacaftor groepen. Het verschil tussen behandelde groep en placebo was echter enkel significant voor beide behandelgroepen in de transport studie, maar niet voor de actieve behandelgroepen in de traffic studie. In de gepoolde analyse bedroeg het absolute verschil in BMI versus placebo 0,28 voor groep 1 (95% BI: 0,15 – 0,41;  $p < 0,001$ ) en 0,24 voor groep 2 (95% BI: 0,11 – 0,37;  $p < 0,001$ ).
- CFQ-R respiratoir domein score:
  - Voor beide behandelgroepen in de transport en traffic studies werden numerieke verbeteringen opgetekend (versus placebo) in CFQ-R respiratoir domein scores. Er werd enkel een significant verschil bereikt (3,9) versus placebo voor groep 1 in de traffic studie ( $p = 0,02$ ) en in de gepoolde analyse voor groep 1 [3,1 (95% BI: 0,8 – 5,3);  $p = 0,007$ ] maar niet voor groep 2 [2,2 (95% BI: 0,0 – 4,5);  $p = 0,05$ ]. Het minimaal klinisch relevante verschil van 4 punten werd niet bereikt.
- Pulmonale exacerbaties:
  - Het aantal pulmonale exacerbaties lag voor elke behandelgroep lager ten opzichte van placebo. De rate ratio's (lumacaftor / ivacaftor versus placebo) in de individuele studies lagen tussen 0,57 en 0,72 ( $p < 0,001$  tot  $p = 0,05$ ). Deze rate ratio's werden niet statistisch significant beschouwd, conform de test hiërarchie. In de gepoolde analyse lag het aantal exacerbaties significant lager in beide lumacaftor / ivacaftor groepen ten opzichte van placebo (30 à 39%;  $p = 0,001$  en  $p < 0,001$ ). Het gunstige effect op

het voorkomen van pulmonale exacerbaties was numeriek in het voordeel van de lumacaftor 400 mg 2\*/d groep.

° Een test werd significant beschouwd versus placebo bij een p-waarde  $\leq 0,025$  en indien alle voorgaande testen significant waren ( $p \leq 0,025$ ). Voor de gepoolde analyses werd geen testhiërarchie gehanteerd en enkel een p-waarde  $\leq 0,025$  gehanteerd.

**Effectiviteit na 24 weken - gepoolde analyse** (voor FEV<sub>1</sub> werden gemiddelde waarden van week 16 en week 24 gehanteerd) (Wainwright 2015)

	<b>Groep 1 (n = 368) (95% BI) p-waarde</b>	<b>Groep 2 (n = 369) (95% BI) p-waarde</b>	<b>Placebo (n = 371)</b>
<b>Absolute verandering % van voorspelde FEV<sub>1</sub> versus placebo *</b>	3,3 (2,3 – 4,3) < 0,001	2,8 (1,8 – 3,8) < 0,001	-
<b>Relatieve verandering % van voorspelde FEV<sub>1</sub> versus placebo *</b>	5,6 (3,8 – 7,3) < 0,001	4,8 (3,0 – 6,6) < 0,001	-
<b>Absolute verandering BMI versus placebo</b>	0,28 (0,15 – 0,41) < 0,001	0,24 (0,11 – 0,37) < 0,001	-
<b>Absolute verandering respiratoir domein CFQ-R versus placebo</b>	3,1 (0,8 – 5,3) 0,007	2,2 (0,0 – 4,5) 0,05	-
<b>Odds ratio voor relatieve toename <math>\geq</math> 5% in % van voorspelde FEV<sub>1</sub></b>	2,9 (2,1 – 4,0) < 0,001	2,2 (1,6 – 3,1) < 0,001	-
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (rate per 48 weken)</b>	173 (0,80)	152 (0,70)	251 (1,14)
<b>Relatief risico</b>	0,70 (0,56 – 0,87) 0,001	0,61 (0,49 – 0,76) < 0,001	-

\*Indien de waarde voor %FEV<sub>1</sub> op week 24 wordt gehanteerd, bedraagt de gepoolde absolute verandering in % voorspelde FEV<sub>1</sub> versus placebo 2,55% ( $p < 0,0001$ ), de relatieve verandering 4,4% ( $p < 0,0001$ ) en het % patiënten met  $\geq 5\%$  relatieve verandering in % voorspelde FEV<sub>1</sub> 37% met een odds-ratio van 1,66 ( $p = 0,0013$ ) voor groep 2 (SmPC).

Additionele analyses (Wainwright 2015)

- Er waren significante reducties met lumacaftor / ivacaftor in het aantal exacerbaties dat aanleiding gaf tot hospitalisatie (- 39% voor groep 1;  $p = 0,003$  en - 61% voor groep 2;  $p < 0,001$ ), alsook in het aantal exacerbaties dat aanleiding gaf tot de toediening van intraveneuze antibiotica (respectievelijk -45%;  $p < 0,001$  en -65%;  $p < 0,001$  voor groep 1 en 2). Deze klinische effecten werden kennelijk ook geobserveerd bij patiënten die een daling van %FEV<sub>1</sub> vertoonden van minder dan 5 % of zelfs geen daling.
- Subgroep-analyses voor het primaire eindpunt door stratificatie voor demografische en baseline kenmerken, alsook medicatie-subgroepen, toonde geen belangrijke verschillen tussen de subgroepen.

**Samenvattend werden voor de primaire en voornaamste secundaire eindpunten van de pivotale studies statistisch significante verbeteringen geobserveerd voor de absolute en relatieve verandering in % voorspelde FEV<sub>1</sub> op week 24 (beide dosisgroepen, beide studies), en voor de verandering in BMI ten opzichte van baseline voor beide dosisgroepen in de traffic studie. De gepoolde effectgrootte van het primaire eindpunt, de absolute verandering in % voorspelde FEV<sub>1</sub> na 24 weken (gemiddelde waarde van week 16 en week 24), bedroeg 2,8% voor de lumacaftor / ivacaftor 400 mg /250**

mg 2\*/d groep (de uiteindelijk gecommmercialiseerde vorm). Hoewel niet significant volgens de test hiërarchie, hadden meerdere secundaire eindpunten nominale p-waarden < 0,025 24 weken na aanvang van de behandeling. Gunstige effecten werden geobserveerd voor klinisch relevante eindpunten, waaronder het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisatienood en de nood aan intraveneuze antibiotica.

## → PROGRESS STUDIE

### Kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd

De progress studie is een **gerandomiseerd, dubbelblind, roll-over extensie-onderzoek** met als doel de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met lumacaftor / ivacaftor na te gaan. In de evaluatie wordt enkel cohort A van de studie beschreven (cohort B betreft patiënten met een heterozygote F508del mutatie). Deelnemers uit de lumacaftor / ivacaftor groepen van de traffic en transport studie werden doorbehandeld met studiemedicatie in dezelfde dosering. Deelnemers uit de placebogroepen van traffic en transport werden gerandomiseerd 1:1 naar behandeling met lumacaftor 600 mg/d + ivacaftor 250 mg 2\*/d of lumacaftor 400 mg 2\*/d + ivacaftor 250 mg 2\*/d. De behandeling werd gedurende 96 weken verdergezet.

Een vooraf geplande interimanalyse betreffende veiligheid werd uitgevoerd nadat alle deelnemers gedurende 24 weken behandeld werden. Voor de lumacaftor / ivacaftor groepen uit de traffic en transport studie waren bij de interimanalyse gegevens na, in totaal, 48 weken behandeling beschikbaar; voor patiënten uit de placebogroep die werden overgezet op lumacaftor / ivacaftor, waren gegevens beschikbaar na 24 weken actieve behandeling.

Het aanvraagdossier bespreekt enkel de interimresultaten van de lumacaftor 400 mg / ivacaftor 250 mg 2\*/d groep (de dosage die uiteindelijk op de markt wordt gebracht). Volledigheidshalve worden de resultaten van beide dosisgroepen vermeld, zoals beschreven in de EPAR. Het aanvraagdossier bevat ook niet gepubliceerde data (een clinical study report werd niet toegevoegd). Deze worden voor de evaluatie niet in rekening gebracht. De evaluatie betreft de gepubliceerde data (voor de progress studie : EPAR en SmPC).

### Comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen

Het betreft een open label studie, zonder comparator. Het primaire doel van de progress-studie was de evaluatie van de lange termijn veiligheid van lumacaftor / ivacaftor, hetgeen het studiedesign verantwoordt. Gezien het ontbreken van een placebo-arm, zijn de effectiviteitsparamaters op lange termijn moeilijker te beoordelen.

Dosage: dezelfde dosage-schema's voor lumacaftor / ivacaftor werden gehanteerd ten opzichte van de traffic en transport studies.

### Bestudeerde populatie en doelgroep

Zie 'Traffic en Transport studie'

Van de 1054 deelnemers aan de traffic en transport studies, namen 1031 patiënten deel aan de progress extensiestudie.

### Weerhouden werkzaamheidscriteria

Het **primaire eindpunt** betrof de evaluatie van de veiligheid op lange termijn. **Secundaire uitkomstmaten** waren absolute en relatieve wijziging in percentage voorspelde FEV1 ten opzichte van baseline, absolute wijziging in CFQ-R respiratoir domein score, absolute wijziging in BMI, aantal pulmonale exacerbaties en wijziging in lichaamsgewicht.

### Resultaten

#### EPAR:

Interimanalyse 1:

Een ad hoc efficiëncieanalyse werd uitgevoerd naar aanleiding van een geplande interim veiligheidsanalyse op het moment dat 194 patiënten uit de oorspronkelijke actieve behandelarmen in de traffic en transport studie 24 weken behandeld werden in de progress studie (EPAR)

**Study 105: Absolute Change From Baseline in Present Predicted FEV1 at Each Visit, Part A  
Cumulative Period, Full Analysis Set**

Statistic	LUM 600 mg qd/ IVA 250 mg q12h N = 333	LUM 400 mg q12h/ IVA 250 mg q12h N = 340	Placebo N = 354	Placebo/ LUM 600 mg qd/ IVA 250 mg q12h N = 178	Placebo/ LUM 400 mg q12h/ IVA 250 mg q12h N = 176
<b>Studies 103 and 104 baseline</b>					
n	330	334	347	NA	NA
Mean (SD)	60.92 (13.694)	60.43 (14.236)	60.21 (13.750)	NA	NA
<b>Absolute change at Week 24 of Studies 103 and 104 <sup>a</sup></b>					
n	315	323	332	NA	NA
Within-group change (SE)	2.73 (0.437)	2.26 (0.435)	-0.39 (0.429)	NA	NA
P value	<0.0001	<0.0001	0.3634	NA	NA
<b>Study 105 baseline</b>					
n	NA	NA	NA	177	174
Mean (SD)	NA	NA	NA	59.21 (14.245)	60.15 (14.779)
<b>Absolute change at Day 15 of Study 105 <sup>b</sup></b>					
n	319	317	NA	173	165
Within-group change (SE)	2.97 (0.428)	2.77 (0.430)	NA	2.76 (0.575)	2.98 (0.586)
P value	<0.0001	<0.0001	NA	<0.0001	<0.0001
<b>Absolute change at Week 8 of Study 105 <sup>b</sup></b>					
n	308	316	NA	162	164
Within-group change (SE)	3.07 (0.451)	3.34 (0.448)	NA	2.84 (0.611)	4.12 (0.613)
P value	<0.0001	<0.0001	NA	<0.0001	<0.0001
<b>Absolute change at Week 16 of Study 105 <sup>b</sup></b>					
n	291	283	NA	152	148
Within-group change (SE)	2.39 (0.488)	2.34 (0.491)	NA	2.59 (0.664)	3.73 (0.672)
P value	<0.0001	<0.0001	NA	0.0001	<0.0001
<b>Absolute change at Week 24 of Study 105 <sup>b</sup></b>					
n	95	88	NA	45	48
Within-group change (SE)	3.25 (0.672)	2.62 (0.691)	NA	0.47 (0.955)	3.54 (0.937)
P value	<0.0001	0.0002	NA	0.6232	0.0002

Source: Module 5 3 5 2/VX12-809-105 IA1/Ad hoc Table 4.4.2.1a2

FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; IVA: ivacaftor; LUM: lumacaftor; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; NA: not applicable; q12h: every 12 hours; qd: daily; SD: standard deviation; SE: standard error.

<sup>a</sup> Three treatment groups were included in the MMRM model. Baseline was defined as the last non-missing measurement before the first dose of study drug in Study 103 or 104.

<sup>b</sup> Four treatment groups were included in the MMRM model. Baseline was defined as the last non-missing measurement before the first dose of active study drug. For the LUM 600 mg qd/IVA 250 mg q12h group and the LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h group, baseline values from Studies 103 and 104 were used. For the placebo/LUM 600 mg qd/IVA 250 mg q12h group and the placebo/LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h group, baseline values from Study 105 were used.

Interimanalyse 2:

Nadat alle patiënten in cohort A 24 weken behandeld werden in de progress studie werd een geplande interimanalyse uitgevoerd.

Voor deze analyses zijn enkel beschrijvende resultaten beschikbaar in de EPAR, waarbij geen onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende dosisgroepen en geen concrete cijfergegevens worden verschaft voor de secundaire eindpunten. Resultaten zijn beschikbaar voor 629 patiënten die deel uitmaakten van een actieve behandelgroep in de traffic of transport studie. De geobserveerde verbeteringen in % **voorspelde FEV1** na de eerste 24 behandelweken, bleven behouden na een aanvullende 24 weken. Ook de verbeteringen in **BMI**, gewicht en **CFQ-R** respiratoire domeinscores bleven behouden. De jaarlijkse **pulmonale exacerbatie rate** bleef lager ten opzichte van de exacerbatie rate in de placebogroep in de voorgaande studies, alsook de exacerbatie rate waarvoor hospitalisatie of intraveneuze antibiotica noodzakelijk was.

Daarnaast vermeldt de EPAR een analyse, uitgevoerd door de firma op vraag van de EMA, waarbij de pulmonale exacerbatie rate in de eerste 24 weken, vergeleken wordt met de exacerbatie rate in de progress studie voor patiënten die een actieve behandeling startten in de traffic en transport studies. De data tonen een lagere pulmonale exacerbatie rate in de progress studie ten opzichte van de oorspronkelijke placebo-arm en het behoud van de initiële verbetering na 24 weken, na een aanvullende behandeling gedurende 24 weken.

**Table 4 Comparison of Pulmonary Exacerbation Event Rates During First 24 Weeks of Treatment (Studies 103/104) and Second 24 Weeks of Treatment (Study 105) in Patients Treated in Studies 103/104 and Study 105**

First 24 Weeks (Studies 103/104)	LUM600qd/IVA	LUM400q12h/IVA	Placebo	
Number of patients	334	340	355	
Event rate per year, 95% CI	0.82 (0.68, 0.98)	0.67 (0.55, 0.82)	1.12 (0.95, 1.32)	
Second 24 Weeks (Study 105)	LUM600qd/IVA	LUM400q12h/IVA	LUM600qd/IVA	LUM400q12h/IVA
Number of patients	334	340	179	176
Event rate per year, 95% CI	0.84 (0.69, 1.02)	0.61 (0.49, 0.75)	0.81 (0.62, 1.04)	0.64 (0.48, 0.85)

Sources: Ad Hoc Table 4.4.13.2.5.2.1a3, Ad Hoc Table 4.4.13.2.5.2.2a3

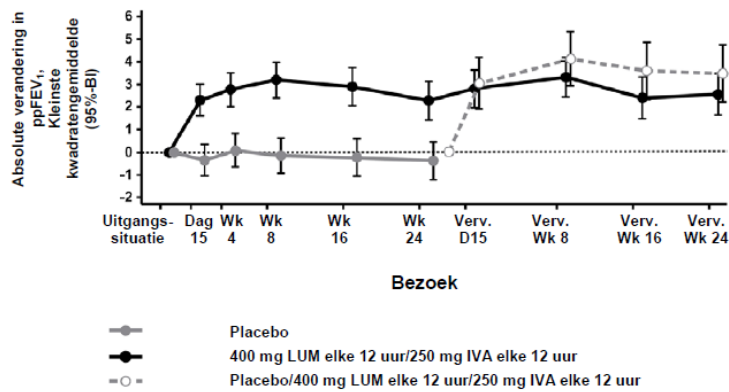
### SmPC

De SmPC vermeldt enkel resultaten met betrekking tot de uiteindelijk aanbevolen dosage (lumacaftor 400mg/ ivacaftor 250mg 2\*/d) bij de ad hoc analyse van de werkzaamheid nadat alle patiënten die lumacaftor 400mg/ ivacaftor 250mg 2\*/d hadden gekregen in de traffic of transport studie, het bezoek in week 24 van de progress studie hadden voltooid.

- Na 48 weken bedroeg de absolute wijziging in % **voorspelde FEV1** ten opzichte van baseline 2,6%, hetgeen overeenstemt met 4,8% relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de progress-studie. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de verbetering die werd waargenomen in de traffic en transport studie.



**Figuur 1. Absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie bij elk bezoek in Onderzoek 3**



(onderzoek 3 = progress studie)

Daarnaast was voor patiënten uit de oorspronkelijke placebo-arm in de traffic en transport studies, de omvang van de verbetering in % voorspelde FEV<sub>1</sub> op dag 15 in de progress studie, vergelijkbaar met de verbetering in de actieve behandelgroepen in de traffic en transport studie (3,0% absoluut en 4,8% relatief ten opzichte van de uitgangswaarde van de progress studie).

- Voor patiënten uit de oorspronkelijke groep 2 (lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 250 mg 2\*/d) die de behandeling verderzetten werden aanvullende verbeteringen in BMI genoteerd. De **absolute verandering in BMI** ten opzichte van de aanvangswaarde in de traffic of transport studie bedroeg 0,37 kg/m<sup>2</sup> (p<0,0001) na 24 weken en 0,56 g/m<sup>2</sup> (p<0,0001) na 48 weken. Het verschil vanaf de uitgangswaarde in de traffic en transport studie tot week 24 in de progress studie bedroeg 0,34 kg/m<sup>2</sup> (p<0,0001), in de initiële placebogroep die overschakelde op het lumacaftor 400 mg / ivacaftor 250 mg schema (hetgeen aldus vergelijkbaar is met de verandering na 24 weken in de actieve behandelgroepen van de traffic en transport studies).
- Gegevens met betrekking tot de **CFQ-R respiratoire domeinscore** werden in de SmPC niet vermeld voor de progress studie.
- In de pivotale studies bedroeg het (gepoolde) **aantal pulmonale exacerbaties** over 48 weken 0,70 in groep 2 en 1,14 in de placebogroep. Bij de patiënten uit groep 2 die de behandeling verderzetten bedroeg het aantal pulmonale exacerbaties 0,64 (95% BI: 0,55-0,79) per 48 weken. Bij de initiële placebogroep die overschakelde naar het lumacaftor 400 mg / ivacaftor 250 mg schema bedroeg het aantal exacerbaties op jaarbasis 0,96 (95% BI: 0,79 – 1,17) na 24 weken actieve behandeling.

**Samenvattend ondersteunden de observaties in de open label extensiestudie de duurzaamheid van de geobserveerde effecten na 24 weken in de pivotale studies op longfunctie, BMI, CFQ-R en pulmonale exacerbaties bij verderzetting van de behandeling gedurende 24 weken (totaal 48 weken).**

**Evaluatie werkzaamheid (pivotale studies + extensiestudie):**

- De bereikte effecten voor longfunctie lagen onder het vooropgestelde verschil van 5% (waarop de studie gepowerd werd). Ook de EPAR stelt dat de effectgrootte op % voorspelde FEV<sub>1</sub> beperkt was. Hoewel de resultaten significant waren, moet dit met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, rekening houdend met de grote sample size. Daarnaast vertoonde minder dan 50% van de behandelde patiënten een absolute verbetering van > 5%. Een MCID is niet gevalideerd voor FEV<sub>1</sub> bij patiënten met CF

(CHMP 2012). De resultaten moeten echter in perspectief geplaatst worden met de huidige beschikbare behandelingen. Onder de huidige symptomatische behandelingen, bedraagt de jaarlijkse afname van het percentage voorspelde FEV1 1 à 3% (Liou 2010), waar de resultaten na 48 weken wijzen op het behoud van een initiële verbetering ten opzichte van de standaardbehandeling. Het CHMP rapport betreffende een werkgroep rond de klinische eindpunten voor CF geeft aan dat een behandelings-effect, equivalent aan de gemiddelde jaarlijkse afname van de FEV1 beschouwd kan worden als klinisch relevant (CHMP 2012). Studies op langere termijn zullen moeten uitwijzen of het effect gehandhaafd wordt.

→ De effectgrootte voor lumacaftor 400 mg /ivacaftor 250 mg, lag voor alle behandelgroepen lager ten opzichte van de effectgrootte van ivacaftor in de behandeling van CF bij patiënten met een G551D CFTR-mutatie (10 à 12%). In de publicatie van de pivotale studies geven de auteurs aan dat de aanwezigheid van meerdere defecten ter hoogte van het CFTR proteïne bij een F508del mutatie (niet enkel een gating defect, maar ook beperktere aanwezigheid aan het celoppervlak), de aanpak van deze mutatie compliceert (Wainwright 2015). Zij suggereren dan ook onderzoek uit te voeren met andere moleculen om een groter effect op FEV1 te behalen bij patiënten met homozygote F508 del mutatie.

De pivotale studies hadden overigens geen studie-arm met lumacaftor mono noch met ivacaftor mono. De FDA stelt hierover:

*‘The reasoning for not including lumacaftor single arm in pivotal phase 3 studies was because in a phase 2 study (Study 809-102) lumacaftor alone treatment over 28 days resulted in dose-dependent decrease in FEV1. The reasoning for not including an ivacaftor single arm in the pivotal phase 3 studies was because in a study with ivacaftor alone in CF patients homozygous for the F508del mutation (done previously for the ivacaftor program for the G551D mutation in the CFTR gene) improvement in FEV1 was approximately 2%, a small effect size that was previously determined to provide no clinically meaningful benefit to CF patients with F508del mutation. Regarding the treatment effect size, the Division raised concern with Vertex that the phase 3 studies were powered to detect an FEV1 treatment effect size that was lower than the FEV1 effect seen previously for ivacaftor alone.’*

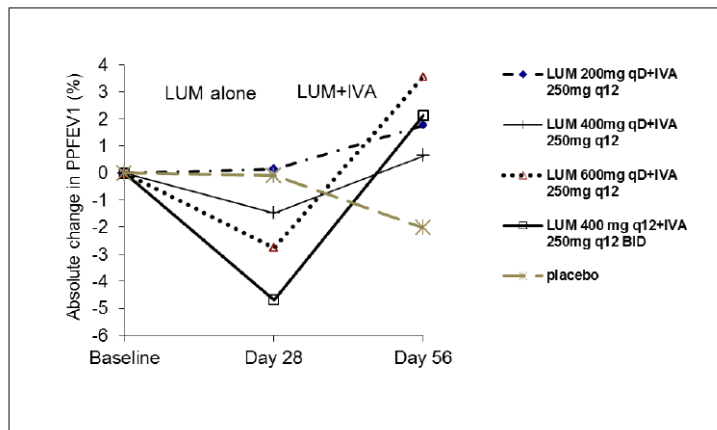


Figure 4. Absolute change from baseline in percent predicted FEV1 at days 28 and 56 in F508del homozygous patients, Study 809-102, Cohorts 2 and 3.

Met andere woorden, lumacaftor alleen zou een dosis-afhankelijke daling van FEV1 geven en ivacaftor alleen zou een te beperkte FEV1stijging geven van nauwelijks + 2 %. Een exploratieve analyse van de FDA suggereert dat er geen verschil is in behandelings-effect tussen lumacaftor + ivacaftor en ivacaftor alleen betreffende FEV1 en pulmonale exacerbaties (de twee belangrijkste effectiviteitsparameters) na 16 weken. De FDA besluit dat de huidige beschikbare data niet volstaan om een additionele meerwaarde van lumacaftor ten opzichte van ivacaftor monotherapie aan te tonen. Niettemin werd de combinatietherapie goedgekeurd omwille van de meerwaarde ten opzichte van de huidige beschikbare behandelingen en de nood op het terrein (Center for Drug Evaluation and Research 2015).

**Table 4. FEV<sub>1</sub> and pulmonary exacerbation data from Studies 809-103 and 809-103 (Current NDA) and Study 770-104 (Previous NDA for ivacaftor)**

	Percent Predicted FEV <sub>1</sub> (95% CI)	Exacerbation Rate Ratio (95% CI)
	$\Delta$ from baseline LUM 400mg + IVA 250mg q12 hr vs placebo at week 16	
Study 809-103	2.8 (1.2, 4.4)	0.67 (0.50, 0.91)
Study 809-104	3.5 (2.1, 4.3)	0.57 (0.44, 0.76)
	$\Delta$ from baseline IVA 150 mg q12 hr vs placebo at week 16	
Study 770-104	2.6 (-1.1, 6.4)	0.61 (0.29, 1.26)

- De resultaten met betrekking tot de secundaire eindpunten, ondersteunen de gunstige bevindingen met betrekking tot het primaire eindpunt.
  - Voor de CFQ-R score werd de drempel voor een klinisch relevant effect niet bereikt. Numeriek werden voor beide studies en beide dosisgroepen echter verbeteringen vastgesteld. Ook de effecten op BMI waren niet consistent significant. De huidige gegevens laten aldus niet toe om te concluderen dat de behandeling met lumacaftor / ivacaftor een klinisch significant voordeel geeft met betrekking tot deze parameters, maar de numerieke bevindingen zijn in het voordeel van een gunstig effect.
  - In de actieve behandelgroepen traden 30 à 40% minder pulmonale exacerbaties op na 24 weken, hetgeen in het EPAR-rapport geaccepteerd wordt als een klinisch belangrijk effect. Pulmonale exacerbaties zijn gerelateerd met een verhoogde mortaliteit. Ook de bevindingen met betrekking tot noodzaak aan hospitalisatie of intraveneuze antibiotica ondersteunen dat de behandeling effectief kan zijn. Lange termijn studies, over een termijn van >1 jaar zijn noodzakelijk om meer inzicht te geven.
- De resultaten zijn consistent over de verschillende studies en dosage-schema's.
- Gezien de behandeling werd toegevoegd aan de best ondersteunde zorg, werd een additioneel effect vastgesteld, ten opzichte van de huidig beschikbare behandelingen. Alternatieve behandelopties zijn momenteel niet beschikbaar voor deze populatie.

#### ALGEMEEN BESLUIT WERKZAAMHEID

De pivotale studies tonen statistisch significante effecten van een gecombineerde lumacaftor / ivacaftor behandeling op de longfunctie. De bevindingen voor secundaire uitkomstmaten zijn supportief voor een significant en mogelijk klinisch relevant effect, rekening houdend met een afname in het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisatie en intraveneuze antibioticabehandeling. De huidige resultaten ondersteunen aldus de aanwezigheid van een klinische meerwaarde van de ivacaftor / lumacaftor combinatietherapie, ten opzichte van de huidig beschikbare behandelingen bij patiënten vanaf 12 jaar met een homozygote F508del mutatie. De effectgrootte voor het primaire eindpunt is echter beperkt. Lange termijn studies zijn aldus aangewezen om de effectiviteit van de behandeling op lange termijn te valideren.

(De EPAR meldt dat aan de firma gevraagd werd de mogelijkheid te bekijken om de opvolging binnen de progress studie uit te breiden naar een termijn van 5 jaar).

#### 5.3.1.2. BIJWERKINGEN

##### Voornameste ongewenste effecten

Gezien de multipale co-morbiditeiten en co-medicatie binnen de studiepopulatie (eigen aan de ziekte), is de causaliteit van de geobserveerde ongewenste effecten moeilijk te achterhalen (EPAR).

De **proportie patiënten** (traffic en transport studie) **met ongewenste effecten**, was vergelijkbaar voor de lumacaftor / ivacaftor groepen en de placebogroepen. De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten waren pulmonale exacerbatie, hoest, hoofdpijn en een toename van de sputumproductie. Over beide studies heen werden ernstige ongewenste effecten gerapporteerd bij 28,6% van de patiënten in de placebo-groep, 22,8% van de patiënten in groep 1

en 17,3% van de patiënten in groep 2. De meest frequent gerapporteerde ernstige ongewenste effecten waren infectieuze pulmonale exacerbaties (Wainwright 2015).

De ongewenste effecten die **frequenter in de lumacaftor / ivacaftor groep** optraden, waren voornamelijk *respiratoir*, (dyspneu en een beklemmend gevoel op de borst) en *gastro-intestinaal* (misselijkheid en diarree). De meerderheid van deze effecten was mild tot matig van intensiteit (EPAR). Bij patiënten met respiratoire ongewenste effecten 1 à 2 dagen na aanvang van behandeling, verdwenen de symptomen spontaan binnen de eerste 2 à 3 weken (indien de behandeling werd verdergezet). Na de eerste behandelweek was de incidentie van respiratoire ongewenste effecten, gelijklopend voor de behandelgroepen en de placebogroep (Wainwright 2015).

Verhoogde waarden voor alanine of aspartaat aminotransferase tot > 3 keer de boven limiet werden geobserveerd bij 5,1% van de patiënten in de placebogroep en 5,2% van de patiënten in de lumacaftor / ivacaftor groepen. Ernstige ongewenste effecten, geassocieerd aan een abnormale **leverfunctie**, werden enkel gerapporteerd voor 7 patiënten in de lumacaftor / ivacaftor groepen. Na onderbreken of stopzetten van de behandeling verbeterden de leverfunctietesten substantieel bij alle patiënten en bij 6/7 patiënten werden de basale waarden bereikt (bij de 7<sup>de</sup> patiënt trad seroconversie op voor hepatitis E) (Wainwright). De SmPC vermeldt dat ernstige bijwerkingen onder vorm van hepatobiliaire voorvallen, optraden bij ten minste 0,5% van de patiënten (verhogingen in transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie).

### Ter info (Wainwright 2015):

**Table 3. Adverse Events Associated with the Study Regimens.\***

Event	Placebo (N=370)	LUM (600 mg/day)-IVA (N=369) <i>number of patients (percent)</i>	LUM (400 mg every 12 hr)-IVA (N=369)
Any adverse event reported	355 (95.9)	356 (96.5)	351 (95.1)
Discontinuation of the study regimen because of an adverse event	6 (1.6)	14 (3.8)	17 (4.6)
At least one serious adverse event	106 (28.6)	84 (22.8)	64 (17.3)
Most common adverse events†			
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	182 (49.2)	145 (39.3)	132 (35.8)
Cough	148 (40.0)	121 (32.8)	104 (28.2)
Headache	58 (15.7)	58 (15.7)	58 (15.7)
Increase in sputum production	70 (18.9)	55 (14.9)	54 (14.6)
Dyspnea	29 (7.8)	55 (14.9)	48 (13.0)
Hemoptysis	50 (13.5)	52 (14.1)	50 (13.6)
Diarrhea	31 (8.4)	36 (9.8)	45 (12.2)
Nausea	28 (7.6)	29 (7.9)	46 (12.5)
Abnormal respiration (chest tightness)	22 (5.9)	40 (10.8)	32 (8.7)
Nasopharyngitis	40 (10.8)	23 (6.2)	48 (13.0)
Oropharyngeal pain	30 (8.1)	44 (11.9)	24 (6.5)
Upper respiratory tract infection	20 (5.4)	24 (6.5)	37 (10.0)
Nasal congestion	44 (11.9)	33 (8.9)	24 (6.5)
Serious adverse events occurring in at least 3 patients in any treatment group			
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	89 (24.1)	55 (14.9)	41 (11.1)
Hemoptysis	3 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.4)
Distal intestinal obstruction syndrome	5 (1.4)	2 (0.5)	2 (0.5)

\* The reported adverse events are those that either developed or increased in severity at or after the time patients received the initial dose of study drug (placebo or active agent), up to 28 days after receipt of the last dose.

† The most common adverse events were defined as those that occurred in at least 10% of patients in any treatment group.

## Stopzetting van de behandeling wegens bijwerkingen

De proportie patiënten die de studie **stopzetten** omwille van een ongewenst effect was groter in de lumacaftor / ivacaftor groepen ten opzichte van de placebogroep (4,2% versus 1,6%). De ongewenste effecten die leidden tot stopzetting ( $\geq 2$  patiënten) in de lumacaftor / ivacaftor groep bij twee of meer patiënten, waren verhoging van het creatinine kinaseniveau (4x), hemoptoe (3x), bronchospasme (2x), dyspnee (2x), pulmonale exacerbatie (2x), rash (2x). Er waren geen overlijdens, gerelateerd aan de studiemedicatie.

### Evaluatie veiligheidsprofiel:

**Lumacaftor / ivacaftor combinatietherapie heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel voor beide dosisgroepen. De voornaamste ongewenste effecten, gerelateerd aan de behandeling met lumacaftor / ivacaftor zijn respiratoir (hoest, dyspneu, bronchospasme) en gastro-intestinaal (misselijkheid, diarree). De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten zijn echter gerelateerd aan ongecontroleerde CF. Verhoogde levertesten komen frequent voor bij patiënten met CF. Ernstige ongewenste effecten met betrekking tot verhoogde levertesten werden enkel bij 7 patiënten in de behandelde groepen geobserveerd. Een causaal verband met de behandeling lumacaftor / ivacaftor kan niet uitgesloten worden.**

## 5.3.1.3. TOEPASBAARHEID

### Gebruiksbeperkingen van de specialiteit (contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgen, ed)

#### SmPC

#### **Contra-indicaties:**

Er zijn geen specifieke contra-indicaties.

#### **Interacties:**

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A en ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A indien toegediend als monotherapie. Bij gelijktijdige toediening kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op lumacaftor/ivacaftor terwijl lumacaftor/ivacaftor ook invloed kan hebben op andere geneesmiddelen.

Wanneer met **CYP3A-remmers** wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, is er geen dosisaanpassing nodig. Wanneer echter met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A-remmers innemen, moet de dosis tijdens de eerste week van de behandeling worden verlaagd tot één tablet per dag (totale dagelijkse dosis 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor). Na deze periode dient de behandeling te worden voortgezet met de aanbevolen dagelijkse dosis. Bij gebruik met matige of zwakke CYP3A-remmers wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met een krachtige **CYP3A-inductor**, had een minimaal effect op de blootstelling aan lumacaftor, maar verlaagde de blootstelling aan ivacaftor. Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met krachtige CYP3A-inductoren wordt daarom niet aanbevolen. Bij gebruik met matige of zwakke CYP3A-inductoren wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

**Andere geneesmiddelen** waarop lumacaftor/ivacaftor effect kan hebben:

#### ***CYP3A-substraten***

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A. Ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A bij toediening als monotherapie. Het netto effect van behandeling met lumacaftor/ivacaftor is naar verwachting een sterke CYP3A-inductie. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met CYP3A-substraten de blootstelling aan deze substraten verlagen.

### **P-gp-substraten**

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat lumacaftor zowel een remmend als een inducerend effect op P-gp kan hebben. Bovendien heeft een klinisch onderzoek met ivacaftor in monotherapie aangetoond dat ivacaftor een zwakke remmer van P-gp is. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met P-gp-substraten (bijvoorbeeld digoxine) de blootstelling aan deze substraten veranderen.

### **CYP2B6- en CYP2C-substraten**

Interactie met CYP2B6- en CYP2C-substraten is niet *in vivo* onderzocht. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat lumacaftor CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 kan induceren, hoewel *in vitro* ook een remming van CYP2C8 en CYP2C9 is waargenomen. *In-vitro*-onderzoeken geven bovendien aan dat ivacaftor CYP2C9 kan remmen. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor de blootstelling aan CYP2C8- en CYP2C9-substraten veranderen (d.w.z. ofwel verhogen of verminderen), de blootstelling aan CYP2C19-substraten verminderen en de blootstelling aan CYP2B6-substraten aanzienlijk verminderen.

De SmPC bevat een uitgebreide lijst met dosisaanbevelingen voor producten met vastgestelde of mogelijke interacties met lumacaftor / ivacaftor combinatietherapie.

### **Bijzondere voorzorgen:**

- Lumacaftor / ivacaftor is in klinische studies niet effectief gebleken bij patiënten met een heterozygote F508del mutatie en werd niet onderzocht bij patiënten met klasse III gating mutaties. Gezien de verlaagde blootstelling aan ivacaftor, wordt het combinatiepreparaat niet aanbevolen voor klasse III gating mutaties.
- Gezien de beperkte ervaring bij patiënten met een % voorspelde FEV1 < 40%, worden aanvullende controles aanbevolen bij opstart van de behandeling in deze populatie. Opstarten tijdens een pulmonale exacerbatie wordt afgeraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij gevorderde leverziekte, alsook bij ernstige nierinsufficiëntie.
- Leverfunctietesten dienen gedurende het eerste jaar driemaandelijks en nadien jaarlijks te worden uitgevoerd.
- Bij orgaantransplantatie is gebruik niet aanbevolen.
- Bij gebrek aan gegevens wordt aanbevolen lumacaftor / ivacaftor niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.
- Bij pediatrie patiënten die ivacaftor monotherapie gebruikten werd cataract geobserveerd. Een causaal verband kan niet worden uitgesloten.

**Evaluatie toepasbaarheid:** Er zijn geen formele contra-indicaties voor het gebruik van ivacaftor / lumacaftor. Bij gebruik van concomitante medicatie dient rekening gehouden te worden met mogelijke interacties. Leverfunctietesten dienen op regelmatige basis gecontroleerd te worden. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij patiënten met een voorspelde FEV1 <40% bij aanvang van de behandeling, bij gevorderde leverziekte en bij ernstige nierinsufficiëntie.

## 5.3.1.4. GEBRUIKSVRIENDELIJKHEID

### **Praktische gebruikscondities van de specialiteit**

Lumacaftor / ivacaftor wordt oraal toegediend 's ochtends en 's avonds met een aanbevolen dosering van 2 \* 2 tabletten.

→ Omwille van het eenvoudigere toedieningsschema van lumacaftor 400 mg / ivacaftor 250 mg 2\*/dag ten opzichte van het regime met 600 mg lumacaftor 1\*/dag en 250 mg ivacaftor 2\*/dag, werd door de firma gekozen voor de 400 mg / 250 mg 2\*/dag dosering en geaccepteerd door de CHMP. (Voor de lumacaftor 400 mg / ivacaftor 250 mg 2\*/d werd bovendien een numeriek voordeel vastgesteld voor het voorkomen van pulmonale exacerbaties en het veiligheidsprofiel voor beide dosages was vergelijkbaar). (EPAR)

5.3.1.5. GRAAD VAN EVIDENTIE VAN DE KLINISCHE STUDIES

1B: meer dan 1 RCT van goede methodologische kwaliteit met concordante resultaten

Echter:

- beperkte inclusie van patiënten met een FEV1 < 40% bij aanvang van de behandeling
- Abnormale berekening primaire eindpunt na 24 weken behandeling: geen zuiver effect van FEV1 op week 24, maar een gemiddeld effect na 16 en 24 weken.

Grade-score (volgens methodiek BMJ Clinical Evidence): 3 = matig

<b>Initiële score, gebaseerd op type evidentie</b>	+ 4	RCTs: traffic en transport studies
<b>Kwaliteit</b> - Blindering en allocatie proces - follow-up en terugtrekkingen - schaarsheid data - andere methodologische beperkingen (bijvoorbeeld onvolledige rapportering, subjectieve uitkomstmaten, ...)	- 0,5  (Minimale) problemen met 1 element	- Blindering en allocatie adequaat - 1075/1122 patiënten voltooiden de studie per protocol (96%) - Sample size voldoende groot - Het primaire eindpunt (wijziging % voorspelde FEV1) na 24 weken werd bepaald door een gemiddelde waarde te berekenen van de puntschattingen op week 16 en 24 – de SmPC vermeldt echter de puntschattingen na 24 weken
<b>Consistentie</b>  Mate van consistentie van het effect tussen of binnen studies	+0	Alle studies zijn consistent
<b>Generaliseerbaarheid</b>  Generaliseerbaarheid van de studiepopulatie en uitkomsten naar de doelpopulatie	- 0,5  Problemen met 1 element (gedeeltelijk)	Patiënten met een FEV1 < 40% werden geëxcludeerd (een beperkte groep patiënten had een FEV1-waarde >= 40% bij screening, maar < 40% bij aanvang van de studie) In de subgroep analyse lijkt er geen verschil te zijn. Deze groep is echter beperkt en bevat mogelijk enkel patiënten waarvan de FEV1-waarde rond 40% schommelt, gezien deze patiënten wel een FEV1 >= 40% hadden bij screening.
<b>Effectgrootte</b>  Gerapporteerde odds ratios (OR) / relatieve risico's (RR) / hazard ratio's (HR)	+ 0  Niet alle effectgroottes > 2 of < 0,5 en significant; of OR / RR / HR niet significant	De OR voor relatieve toename >= 5% in % van de voorspelde FEV1, bedroeg 2,9 voor groep 1 en 2,2 voor groep 2. Rekening houdend met de testhiërarchie, was de p-waarde (p < 0,001) niet statistisch significant.
<b>Resultaat</b>	3	

**Evaluatie evidentieniveau:**

- De resultaten van de RCT's zijn methodologisch voldoende betrouwbaar voor resultaten op korte termijn (24 weken). De vastgestelde effectgrootte is echter beperkt en voorzichtigheid is geboden bij generalisatie naar patiënten met een % voorspelde FEV1 < 40% bij aanvang van de studie.
- Het evidentieniveau voor de resultaten op langere termijn ligt laag, gezien enkel de interimresultaten van een open label studie beschikbaar zijn, met een (totale) looptijd van 48 weken (< 1 jaar).

### 5.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

De ervaring met lumacaftor / ivacaftor combinatietherapie is vooralsnog beperkt tot de klinische onderzoeken.

**Voor België**

Met betrekking tot de vergoedingsvoorwaarden in België, geeft de firma aan stopcriteria te hebben uitgewerkt, in overleg met Prof De Boeck (UZ Leuven), Prof Knoop (Erasmie), Prof Verhulst (UZ Antwerpen), Prof De Baets (UZ Gent) en Prof Dupont (UZ Leuven).

De firma geeft aan dat de beoordeling van de effectiviteit bij een individu bijzonder moeilijk is en een minimum behandelingsperiode met Orkambi vereist van 12 maanden.

Volgende criteria worden door de firma voorgesteld met betrekking tot de herevaluatie en eventuele verderzetting van de behandeling, bij hernieuwing van de aanvraag na 1 jaar behandeling:

1. Indien er na behandeling met Orkambi wel effect is op longfunctie, aantal exacerbaties, BMI of 'quality of life' komt de patiënt in aanmerking voor verlenging van tegemoetkoming.
2. Orkambi kan gestopt worden indien:  
beste ESW in het jaar na start van Orkambi minder is dan 90% van beste ESW in voorbije kalenderjaar en er geen enkel aantoonbaar effect is van behandeling op aantal exacerbaties, of BMI of QoL.
3. Indien er na behandeling met Orkambi geen effect is op longfunctie, aantal exacerbaties, BMI of 'quality of life', dan kan toch een gemotiveerd verslag voor verderzetten van de behandeling door de behandelende arts aan het Weesgeneesmiddelencollege gericht worden.

De CTG heeft volgende opmerkingen bij de voorgestelde vergoedingsvoorwaarden:

- In de vergoedingsvoorwaarden wordt uitgegaan van een weescollege. Orkambi is echter niet erkend als weesgeneesmiddel en werd ingediend als klasse I dossier. Er kan aldus **geen weescollege** worden opgericht voor deze specialiteit.
- De actueel voorgestelde **vergoedingscriteria zijn niet wetenschappelijk onderbouwd**. In de klinische studies werden patiënten geïncludeerd met een FEV1 tussen 40 en 90%, hetgeen eventueel een wetenschappelijke argument is om de terugbetaling te beperken tot deze patiëntenpopulatie. Andere, wetenschappelijk onderbouwde criteria zijn niet voorhanden. Een MCID voor de FEV1 waarde is niet beschikbaar. In de wetenschappelijke studies werd een verbetering van de FEV1 waarde van 5% beoogd (hetgeen ook gebruikt wordt als vergoedingsvoorwaarde van Kalydeco). Een verbetering van andere klinisch relevante parameters zoals pulmonale exacerbaties en hospitalisatienood is moeilijk te kwantificeren bij een individuele patiënt (de incidentie bij een individuele patiënt ligt te laag om correcte conclusies te kunnen trekken, het aantal exacerbaties is afhankelijk van de circulerende kiemen, etc...).



- Aan de hand van de voorgestelde criteria lijkt een **stopzetting van de behandeling** zich **zelden** voor te doen:
  - o De jaarlijkse afname van het percentage voorspelde FEV1 zonder Orkambi, bedraagt ongeveer 1 à 3% (Liou 2010). Het lijkt dan ook aannemelijk dat de jaarlijkse afname lager zal liggen dan de afname zonder Orkambi, dus lager dan 1 à 3%. Een afname van de FEV1 van >10%, die ook zonder Orkambi niet verwacht wordt, kwalificeert aldus niet als stopping rule. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de klinische studies een verbetering van de FEV1 van 5% beoogd werd (primair eindpunt).
  - o Een effect op BMI, pulmonale exacerbaties, levenskwaliteit is zeer breed interpreteerbaar. Zo kan een uitgebreide maaltijd kort voor de consultatie volstaan om een lichte toename te bekomen van de BMI en zowel pulmonale exacerbaties als levenskwaliteit werden niet gedefinieerd.
  - o Ook zonder verbetering op bovenstaande parameters, kan een verlenging van terugbetaling aangevraagd worden.
- De firma geeft aan dat een behandelperiode van minstens 1 jaar noodzakelijk is ter beoordeling van de effectiviteit, niettegenstaande uit klinische studies blijkt dat het effect op de FEV1 zich reeds na 15 dagen manifesteert (zie ook § 5.3.1.1). Ter herinnering; voor Kalydeco wordt de longfunctie geëvalueerd na 2 maanden.

→ De door de firma voorgestelde vergoedingsvoorwaarden zijn niet gebaseerd op wetenschappelijke evidentie. Buiten de FEV1 bij aanvang (Cfr inclusiecriteria klinische studies 40-90%), zijn er geen eenduidige wetenschappelijke argumenten voorhanden voor het opstellen van stopping rules. De actueel voorgestelde vergoedingsvoorwaarden zijn dusdanig breed geformuleerd dat stopzetting van de behandeling onwaarschijnlijk is.

De CTG merkt daarnaast op dat de beoordeling van individuele aanvragen niet kan verlopen via een weescollege, zoals door de firma voorgesteld, aangezien Orkambi niet als weesgeneesmiddel werd geregistreerd.

#### 5.4. METHODOLOGISCHE ANALYSE VAN DE FARMACO-ECONOMISCHE GEGEVENS (KLASSE 1)

De farmaco-economische analyse voor Nederland en België werd voorbereid door het Zorginstituut Nederland. De CTG onderschrijft de analyse van het Zorginstituut. (zie Farmaco-Economisch rapport, onderaan het rapport)

#### 5.5. BUDGETTAIRE IMPACT

De budgetimpact berekening werd voorbereid door het Zorginstituut Nederland.

De CTG onderschrijft de analyse van het Zorginstituut. (zie Kostenconsequentieraming, onderaan het rapport)

## 6. GEBRUIKTE AFKORTINGEN

Afkorting	Verklaring
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CF	Cystische fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EPAR	European Public Assessment Report
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	Eénsecondewaarde = geforceerd expiratoir volume in één seconde
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch belangrijk verschil
NCFS	Nederlandse Cystische Fibrose Stichting
OR	Odds ratio
RR	Relatief risico
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

## 7. REFERENTIES WAAROP DE EVALUATIE STEUNT

- **\*BMJ Clinical Evidence. What is GRADE. Available at;**  
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665072.html>
- Boyle M, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7): 527-38.
- \* Center for Drug Evaluation and Research. ORKAMBI application number 206038Orig1s000. Summary Review. FDA, June 25<sup>th</sup> 2015. Available at;  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/0206038Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/0206038Orig1s000SumR.pdf)
- **\*CHMP. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. EMA 2009.** Available at;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf)
- **\* CHMP. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. EMA 2012.** Available at;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/12/WC500136159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500136159.pdf)
- Clancy J, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67(1): 12-8.
- Quittner A, et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic pseudomonas aeruginosa infection. *Chest* 2009; 135: 1610-8.
- **\* Davies J, et al. Cystic fibrosis. BMJ. 2007; 335(7632): 1255-9.**
- **EPAR 2015.** Available at; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003954/WC500197613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf)
- Flume P, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142(3): 718-24.
- Liou T, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2010; 9: 250-6.
- van der Ent C. Richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. CBO 2007. Available at:  
<http://www.diliguide.nl/document/2326/cystic-fibrosis.html>
- BMR. Jaarlijks rapport Belgisch Mucoviscidose Register 2013. Available at: <https://www.wiv-isp.be/Documents/ReportBelgianCFRegistry2013NL.pdf>
- NCFs. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie - Rapportage over het jaar 2014. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting 2015. Available at; <http://www.cfonderzoek.nl/bestanden/cf-registratie/rapportage2014.pdf>
- **\* NGC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. National Guideline Clearing House 2014.** Available at;  
<https://www.guideline.gov/content.aspx?id=48407&search=cystic+fibrosis>
- Smyth A, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibr* 2014; 13: S23-42.
- Wainwright C, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 220-31.

\* Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma.

Dit rapport werd opgesteld rekening houdend met de Interne Kwaliteitsprocedure; een tweede lezing door een onafhankelijke interne deskundige was van toepassing voor dit rapport.