



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart - Vaat - Long

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. F. van Heesch

2018015107

Datum 5 april 2018
Betreft Marginale toetsing nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

Onze referentie
2018015107

Geachte heer Bruins,

In de brief van 13 februari 2018 (CIBG-18-05820) verzocht u Zorginstituut Nederland om u te adviseren over eventuele uitbreiding van de nadere bijlage 2 voorwaarde 114 en opname van een nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Achtergrond geneesmiddel en geregistreerde indicatie

Na prijsonderhandelingen is 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor sinds november 2017 geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De vergoeding van lumacaftor/ivacaftor is beperkt tot cystische fibrose patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen (bijlage 2 voorwaarde 114).

Eind 2017 is de geregistreerde indicatie van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) uitgebreid met 'patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar'. Voor deze patiëntengroep is een nieuwe dosering ontwikkeld: 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor i.p.v. 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor. Zorginstituut Nederland heeft een marginale toets uitgevoerd om na te gaan of deze nieuwe dosering voor vergoeding vanuit het basispakket in aanmerking komt.

Samenvatting van de bevindingen

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Op dit moment is er voor de lumacaftor/ivacaftor combinatie geen onderling vervangbaar geneesmiddel in het GVS opgenomen. Om te bepalen of 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (Orkambi®) net als 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (Orkambi®) in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald. Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg beoordeelt Zorginstituut Nederland ook de kosteneffectiviteit en de budget-impact.

Therapeutische waarde / effectiviteit

De aangetoonde effecten van lumacaftor/ivacaftor bij kinderen van 6 t/m 11 jaar zijn vooralsnog beperkt. Er worden positieve effecten gevonden van lumacaftor/ivacaftor, maar het is onduidelijk of de gevonden verschillen klinisch

relevant zijn. Vanwege de vroege behandeling van de symptomen bij jonge patiënten die nog een relatief goede longfunctie hebben, zijn klinisch relevante effecten bij deze jonge patiënten lastiger aan te tonen dan bij volwassenen. Studies met een langere follow-up duur zijn nodig om de effectiviteit van de behandeling op de lange termijn te valideren en om te onderzoeken of lumacaftor/ivacaftor in staat is progressie van de ziekte vroegtijdig tegen te gaan of te vertragen.

Ondanks dit beperkte bewijs, concludeert het Zorginstituut dat de gunstige effecten van 2 tabletten 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur voor cystische fibrose patiënten van 6 t/m 11 jaar net als de gunstige effecten van 2 tabletten 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur voor patiënten van 12 jaar en ouder, groter zijn dan die van beste ondersteunende zorg. Er is sprake van een therapeutische meerwaarde. Hiermee voldoet het middel aan het pakketcriterium 'effectiviteit'.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum
5 april 2018

Onze referentie
2018015107

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeerde in december 2016 dat de berekening van de kosteneffectiviteit voor de beoordeling van lumacaftor/ivacaftor voor patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen van voldoende methodologische kwaliteit is. De ICER zoals uitgerekend door de aanvrager werd geschat op ongeveer €400.000 per QALY.

Er is voor deze uitbreiding van de indicatie geen nieuwe beoordeling van de kosteneffectiviteit gedaan. We zijn voor deze nieuwe kinderdosering uitgegaan van de ICER voor volwassenen. De officiële prijsstelling is hetzelfde gebleven. Echter, de primaire uitkomstmaat in de klinische studie voor de nieuwe populatie wijkt af van de klinische uitkomstmaten in de eerdere kosteneffectiviteitsanalyse. Mogelijk is de ICER voor deze populatie van kinderen tussen de 6 t/m 11 jaar wat gunstiger dan bij de oudere populatie vanwege eerdere behandeling van de symptomen wat een gunstig effect kan hebben. Uit de eerdere kosteneffectiviteitsanalyse bij patiënten van 12 jaar en ouder kwam naar voren dat de kans dat lumacaftor/ivacaftor een kosteneffectieve behandeling is, 0% is bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY. De prijs van lumacaftor/ivacaftor zou met 82% moeten dalen voordat de ICER rond de €80.000 uitkomt.

Budget-impact / uitvoerbaarheid

Indien lumacaftor/ivacaftor ook voor patiënten van 6 t/m 11 jaar in het GVS wordt opgenomen, stijgen de meerkosten in 2018 met €21 miljoen. De meerkosten voor patiënten van 12 jaar en ouder bedragen €84,4 miljoen. Daardoor stijgen de meerkosten in 2018 in totaal naar €105,4 miljoen (€21 miljoen + €84,4 miljoen).¹ Deze stijging was al voorzien in de BIA die samen met het kosteneffectiviteitsrapport is gebruikt bij de huidige prijsafspraken over Orkambi®. Als alle patiënten met een homozygote *F508del*-mutatie ongeacht hun leeftijd worden behandeld, zullen de totale meerkosten voor Nederland €125,5 miljoen zijn.¹ 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. Daartoe zal bij opname van de nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor

¹ Deze bedragen geven een overschatting van de meerkosten van het farmaciebudget, omdat lumacaftor/ivacaftor voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder na vertrouwelijke prijsonderhandelingen is toegelaten tot het basispakket.

in het GVS de bijlage 2 voorwaarde aangepast moeten worden naar 'uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen'. Daarnaast zou een gunstigere prijsstelling de uitvoerbaarheid van de toepassing van lumacaftor/ivacaftor bevorderen.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum
5 april 2018

Onze referentie
2018015107

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 bij patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen een therapeutische meerwaarde en voldoet daarmee ook voor deze jongere patiëntengroep aan de stand van de wetenschap en praktijk. De geraamde meerkosten ten laste van het farmaciebudget bij uitbreiding van de indicatie zijn aanzienlijk, namelijk €21 miljoen. De totale meerkosten van lumacaftor/ivacaftor bedragen daardoor tussen de €105,4 en €125 miljoen. Hierbij is de kans op impliciete verdringing van andere, kosteneffectieve zorg hoog en dit leidt tot gezondheidsverlies op populatieniveau. Daarnaast is, zoals reeds opgemerkt, 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:

- De aangetoonde effecten van lumacaftor/ivacaftor in de patiëntenpopulatie van 6 t/m 11 jaar zijn vooralsnog beperkt, maar voldoende voor de vaststelling dat er sprake is van stand van de wetenschap en praktijk. Studies met een langere follow-up duur zijn nodig om de effectiviteit van de behandeling op de lange termijn te valideren en om te onderzoeken of lumacaftor/ivacaftor in staat is progressie van de ziekte vroegtijdig tegen te gaan of te vertragen.
- 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. Dit geldt zowel voor de bestaande doseringsvorm voor volwassenen als voor de nieuwe kinderdosering. De diagnostische test die hiervoor noodzakelijk is, is echter nog niet gevalideerd.
- Vergoeding van de kinderdosering van lumacaftor/ivacaftor vanuit het basispakket op basis van de lijstprijs leidt tot impliciete verdringing van kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies.

Het Zorginstituut is daarom van oordeel dat de kinderdosering van lumacaftor/ivacaftor bij de huidige zeer hoge ICER evenals de presentatievorm voor volwassenen zonder nadere prijsafspraken niet in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. De hoge ICER reflecteert zowel de betrekkelijk bescheiden effecten als de zeer hoge prijs.

Eind oktober 2017 besloot de minister van VWS lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) na prijsonderhandelingen toe te laten tot het basispakket. Daardoor wordt lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen vergoed uit de basispakket. Omdat de details over de overeenkomst vertrouwelijk zijn, weet het Zorginstituut niet wat de werkelijk betaalde prijs is. Als de kosten

die gemoeid zijn met deze reeds eerder voorziene uitbreiding van de indicatie niet zijn meegenomen in de huidige prijsafspraken over Orkambi®, adviseren wij u om dat alsnog te doen, zodat u de nieuwe sterkte lumacaftor/ivacaftor eveneens in het GVS kunt opnemen. Als opname in het GVS aan de orde is, zullen de bijlage 2 voorwaarden hieraan moeten worden aangepast.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum
5 april 2018

Onze referentie
2018015107



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
Nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor
(Orkambi®)

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

Datum 5 april 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018009442
Volgnummer	2018010331
Contactpersoon	Dr. M. van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	mw. F. van Heesch mw. S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Hart - Vaat - Long

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
- 2.2 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
 - 3.1.1 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
 - 3.1.2 Conclusie therapeutische waarde—18
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—18
- 3.3 Beoordeling budget impact—19

4 Conclusie plaatsing GVS—21

5 Voorstel voor een FK-advies—23

- 5.1 Oud advies—23
- 5.2 Nieuw advies—23

6 Literatuur—24

Bijlage 1: Kenmerken geïnccludeerde studie—25

1 Inleiding

In de brief van 13 februari 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland hem te adviseren over eventuele uitbreiding van de nadere bijlage 2 voorwaarde 114 en opname van een nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Achtergrond

De geregistreerde indicatie van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is eind 2017 uitgebreid met 'patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar'. De huidige nadere voorwaarde luidt 'uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen'. De fabrikant verzoekt de nadere voorwaarde aan te passen in 'uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen'. Er is voor deze uitbreiding van de indicatie een nieuwe sterkte geregistreerd. De fabrikant verzoekt om lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 100 mg/125 mg op te nemen op bijlage 1B, waarin lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 200 mg/125 mg reeds is opgenomen.

1.1 Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

Samenstelling

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 100 mg/125 mg per filmomhulde tablet. Verpakking met 28 filmomhulde tabletten.¹

De dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 200 mg/125 mg per filmomhulde tablet, was reeds beschikbaar, en opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Ook deze dosering is verpakt in verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten.¹

Geregistreerde indicatie

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.¹

Voorheen was lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 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.² Aan de vergoeding van lumacaftor/ivacaftor zijn voorwaarden verbonden die overeenkomen met de oude geregistreerde indicatie (zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2³).

Dosering

De aanbevolen dosering is twee tabletten, elke 12 uur oraal in te nemen.¹

Voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar is de dosering per tablet 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor en voor patiënten van 12 jaar en ouder is de dosering per tablet 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor. De totale dagelijkse dosis bedraagt dus respectievelijk 400 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor of 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor.¹

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Per 1 november 2017 is 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor geplaatst op bijlage

1B van de Regeling zorgverzekering.⁴ De vergoeding van lumacaftor/ivacaftor is beperkt tot cystische fibrose patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.³

De fabrikant claimt dat 2 tabletten 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur ook een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg voor cystische fibrose patiënten van 6 tot en met 11 jaar die een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen hebben. De fabrikant vraagt daarom de nieuwe sterkte Orkambi® filmomhulde tabletten 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering en stelt voor de nadere GVS voorwaarde voor lumacaftor/ivacaftor uit te breiden met de toepassing van 100 mg/125 mg bij patiënten in de leeftijd 6 t/m 11 jaar.

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.

Per 1 november 2017 is 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De vergoeding van lumacaftor/ivacaftor is beperkt tot cystische fibrose patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.³ Sindsdien zijn er geen andere behandelingen voor deze indicatie beschikbaar gekomen. De nieuwe dosering 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (Orkambi®) betreft een uitbreiding van een geregistreerde indicatie van een product dat reeds is opgenomen op bijlage 1B. 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.

2.2 Conclusie plaatsing op lijst 1A

100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (Orkambi®) kan niet worden geplaatst op bijlage 1A, het gaat immers om uitbreiding van een geregistreerde indicatie van een product dat reeds is opgenomen op bijlage 1B. Bekeken moet worden of 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor bij patiënten van 6 t/m 11 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen 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 kosteneffectiviteit.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

3.1.1 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van twee tabletten 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur ten opzichte van beste ondersteunende zorg. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. Als voor twee tabletten 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur een therapeutische meerwaarde geldt ten opzichte van beste ondersteunende zorg, is het mogelijk de nadere GVS voorwaarden voor lumacaftor/ivacaftor uit te breiden met de toepassing van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten in de leeftijd 6 t/m 11 jaar.

Gunstige effecten

Studieopzet (Ratjen, 2017⁵): De effectiviteit en veiligheid van 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase 3 studie met 204 patiënten met cystische fibrose van 6 t/m 11 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Inclusiecriteria waren een longklaringsindex ($LCI_{2,5}^A$) $\geq 7,5$ bij het initiële screeningsonderzoek en een $ppFEV_1^B \geq 70$ bij screening. De randomisatie van de patiënten was gestratificeerd naar gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) en $ppFEV_1$ ernst (< 90 vs. ≥ 90) tijdens screening. Patiënten met 2 of meer abnormale leverfunctietesten (ALAT, ASAT, AF, GGT ≥ 3 maal de ULN), of ALAT of ASAT > 5 maal de ULN, of totale bilirubine > 2 maal de ULN werden uitgesloten. De patiënten, die minstens 15 kg wogen, werden binnen 28 dagen na screening gedurende 24 weken ofwel behandeld met 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur ($n=103$) ofwel met placebo ($n=101$) naast hun voorgeschreven cystische fibrose-behandeling (beste ondersteunende zorg). Het primaire eindpunt was de absolute verandering in $LCI_{2,5}^A$ vanaf de uitgangssituatie tot week 24 van de behandeling. De studiekenmerken zijn weergegeven in **bijlage 1**. Bij baseline was de $ppFEV_1$ van de geïncludeerde patiënten gemiddeld 89,8% ($SD=12,4$)^B en de $LCI_{2,5}$ was gemiddeld 10,3 ademhalingen ($SD=2,3$)^A.⁵

Resultaten en discussie gunstige effecten: De resultaten van de studie zijn weergegeven in **tabel 1**. In klinische trials voor cystische fibrose is $ppFEV_1^B$ standaard de primaire uitkomstmaat voor effectiviteit. De primaire uitkomstmaat van deze studie is echter $LCI_{2,5}^A$.⁵ De CHMP erkent dat bij jonge patiënten met mildere ziekte, en waarbij de respiratoire functie zoals bepaald bij spirometrie mogelijk nog niet is afgenomen, FEV_1 niet voldoende sensitief is om een behandelings-effect aan te tonen en dat daarom bij kinderen meer sensitieve eindpunten, zoals LCI, geëvalueerd moeten worden, ook al is de klinische ervaring met deze uitkomst beperkt en ontbreekt een klinische relevantiegrens.⁶ Lumacaftor/ivacaftor verminderde $LCI_{2,5}$ gemiddeld met -1,0 [95%-BI: -1,3--0,8]. Ten opzichte van placebo was het verschil gemiddeld -1,1 [95%-BI: -1,4--0,8].⁵ Of

^A $LCI_{2,5}$ = Lung Clearing Index_{2,5} = Het aantal ademhalingen dat nodig is om een gas uit de longen te klaren tot 2,5% van de starthoeveelheid. **Bij gezonde mensen ligt de $LCI_{2,5} < 7,5$ ademhalingen.**

^B $ppFEV_1$ = percent predicted Forced Expiratory Volume = De hoeveelheid (%) van de FVC (Forced Vital Capacity = geforceerde vitale capaciteit) die een patiënt uitademt in de eerste seconde van de test. **Een gezonde patiënt ademt in de eerste seconde van de test tussen de 70 en 90% van de FVC uit.**

dit verschil ook klinisch relevant is, is niet bekend. In andere studies variëren effectgrootten van -1 tot -2, afhankelijk van het type interventie en de behandelduur.⁶

Er werden geen statistisch significante verschillen aangetoond voor ppFEV₁ voor lumacaftor/ivacaftor ten opzichte van de baselinewaarde (1,1% [95%-BI:-0,4–2,6]). Wel is lumacaftor/ivacaftor statistisch significant effectiever dan placebo (2,4% [95%-BI:0,4–4,4]).⁵ Dit effect is echter beperkt. Mogelijk wordt het niet vinden van een klinisch relevant effect veroorzaakt doordat het hier kinderen betreft waarbij de longfunctie relatief goed is (gemiddelde ppFEV₁ bij baseline was 89,8%⁵; normaalwaarde 70-90%), waardoor verbeteringen in ppFEV₁ lastiger aan te tonen zijn. Overigens werden in de TRAFFIC en TRANSPORT trial ook slechts beperkte effecten gevonden op ppFEV₁.⁷

De veranderingen in LCI_{2,5} bevestigen dat het ziekteproces van cystische fibrose al vroeg in het leven begint, nog voordat longfunctie bepaald middels spirometrie is aangedaan. Het is daarom aannemelijk dat lumacaftor/ivacaftor ook effectief is bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose. Studies met een langere follow-up duur zijn nodig om de effectiviteit van de behandeling op de lange termijn te valideren en om te onderzoeken of lumacaftor/ivacaftor in staat is progressie van de ziekte vroegtijdig tegen te gaan of te vertragen.⁶

BMI-scores nemen in 24 weken tijd zowel toe in de placebogroep (0,3 [95%-BI:0,1–0,4]) als in de lumacaftor/ivacaftor groep (0,4 [95%-BI:0,3–0,5]) en verschilden niet tussen beide groepen (0,11 [95%-BI:0,1–0,3]). Dit geldt ook voor de BMI Z-scores (0,0 [95%-BI: -0,1–0,1]).⁵ Het percentage met een BMI-waarde $\geq 50^{\text{ste}}$ percentiel op week 24 was echter hoger in de lumacaftor/ivacaftor groep (14,8%) dan in de placebo groep (7,7%).⁶ Dit doet vermoeden dat lumacaftor/ivacaftor een positief effect heeft op nutritionele parameters bij kinderen met cystische fibrose.⁶

Na 24 weken behandelen werden numerieke verbeteringen behaald in CFQ-R respiratoir domein scores in de lumacaftor/ivacaftor groep (5,5 [95%-BI:3,4–7,6]). De scores in de lumacaftor/ivacaftor groep verschilden echter niet significant van de placebogroep (2,5 [95%-BI:-0,1–5,1]).⁵ Bovendien werd ten opzichte van placebo het minimaal klinisch relevante verschil van 4 punten, dat is vastgesteld bij personen van 14 jaar en ouder⁶, niet bereikt. De CHMP geeft aan dat bij deze patiëntenpopulatie in een relatief vroeg ziektestadium, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten zoals CFQ-R relatief ongevoelig zijn om een behandelvoordeel aan te tonen. Het ontbreken van een duidelijk voordeel ten opzichte van placebo werd daarom niet als een groot probleem beschouwd door de CHMP.⁶

Bij de beoordeling van lumacaftor/ivacaftor voor patiënten van 12 jaar en ouder werd een afname in pulmonale exacerbaties, al dan niet aanleiding gevend tot hospitalisatie en/of toediening van antibiotica, aangetoond. Het Zorginstituut oordeelde dat dit een klinisch belangrijk effect is.⁷ Dit behandel-effect werd niet aangetoond bij kinderen van 6 t/m 11 jaar: 19,5% van de patiënten behandeld met lumacaftor/ivacaftor en 14,9% van de patiënten behandeld met placebo had een pulmonale exacerbatie.⁶ Hierbij moeten we opmerken dat pulmonale exacerbaties minder vaak voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen, en dat het daarom moeilijker is om een behandel-effect aan te tonen bij deze jongere patiënten.⁶

Tot slot is er mechanistisch bewijs. De absolute verandering in de zweetchloride concentratie, een surrogaat voor CFTR-functie, op dag 15 en week 4 bedroeg -20,0 mmol/L [95%-BI:-22,0--18,1]. Dit was een statistisch significant grotere afname in zweetchloride concentratie ten opzichte van placebo (-20,8 mmol/L [95%-BI:-23,4–

-18,2]).⁵ Zweetchloridewaarden blijven echter hoger (~80 mmol/L) dan de normale range voor zweetchloride (<30 mmol/L).⁶ De klinische relevantie van deze partiële restoratie van *CFTR*-functie is onduidelijk.⁶

Alhoewel het bewijs beperkt is, zijn er aanwijzingen dat 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur eveneens een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg bij de behandeling van cystische fibrose bij kinderen in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar. De resultaten worden ondersteund door vergelijkbare resultaten gevonden in een open-label fase 3 trial bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.⁸ Ook is de aangetoonde effectiviteit van 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur bij patiënten van 12 jaar en ouder ondersteunend.⁹

Conclusie gunstige effecten: Op basis van LCI_{2,5} lijkt lumacaftor/ivacaftor de longfunctie bij patiënten van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose homozygoot voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen te verbeteren ten opzichte van placebo. Het is niet duidelijk of dit verschil ook klinisch relevant is. Studies met een langere follow-up duur zijn nodig om de effectiviteit van de behandeling op de lange termijn te valideren en om te onderzoeken of lumacaftor/ivacaftor in staat is progressie van de ziekte vroegtijdig tegen te gaan of te vertragen.

Verschillen in BMI, CFQ-R en ppFEV₁ ten opzichte van placebo zijn niet aangetoond. Dit heeft mogelijk te maken met de studiepopulatie die zich nog in een relatief vroeg ziektestadium bevindt. Wel is er mechanistisch bewijs, aangezien chlorideconcentraties in zweet significant afnamen bij patiënten behandeld met 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur. Op basis van deze beperkte resultaten concludeert het Zorginstituut dat de gunstige effecten van 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur voor cystische fibrose patiënten van 6 t/m 11 jaar net als de gunstige effecten van 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur voor patiënten van 12 jaar en ouder groter zijn dan die van beste ondersteunende zorg.

Tabel 1: Studieresultaten 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur bij patiënten met cystische fibrose van 6 t/m 11 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen

	Placebo (n=101)	200 mg lumacaftor / 250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=103)	Verskil t.o.v. placebo
Primaire eindpunt			
Absolute verandering (95% BI) in LCI_{2,5} vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 (punten)	0,1 (-0,2 – 0,3) N.S.	-1,0 (-1,3 – -0,8) <i>p</i> <0,0001	-1,1 (-1,4 – -0,8) <i>p</i> <0,0001
Belangrijkste secundaire eindpunten			
Absolute verandering (95% BI) in BMI in week 24 (kg/m²)	0,3 (0,1 – 0,4) <i>p</i> =0,0002	0,4 (0,3 – 0,5) <i>p</i> <0,0001	0,11 (0,1 – 0,3) N.S.
Absolute verandering (95% BI) in BMI-voor-leeftijd Z score in week 24	0,1 (-0,0 – 0,1) N.S.	0,1 (0,0 – 0,2) <i>P</i> =0,0310	0,0 (-0,1 – 0,1) N.S.
Absolute verandering (95% BI) in de score voor respiratoir domein van de CFQ-R tot en met week 24 (punten)	3,0 (1,0 – 5,0) <i>p</i> =0,0035	5,5 (3,4 – 7,6) <i>p</i> <0,0001	2,5 (-0,1 – 5,1) N.S.
Absolute verandering (95% BI) in zweetchloride concentratie op dag 15 en week 4 (mmol/L)	0,8 (-1,2 – 2,8) N.S.	-20,0 (-22,0 – -18,1) <i>P</i> <0,0001	-20,8 (-23,4 – -18,2) <i>P</i> <0,0001
Andere secundaire eindpunten			
Absolute verandering (95% BI) in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 (%)	-1,3 (-2,8 – 0,2) N.S.	1,1 (-0,4 – 2,6) N.S.	2,4 (0,4 – 4,4) (<i>p</i> =0,0182)

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; **BMI:** Body Mass Index; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **LCI_{2,5}:** Lung Clearance Index_{2,5}; **N.S.:** niet significant; **ppFEV₁:** percent predicted Forced Expiratory Volume.

Ongunstige effecten

96% van de patiënten in de studie ervaarde een ongunstige effect (95% vs. 97% bij placebo). Het merendeel van deze ongunstige effecten was mild (43%) of matig (48%) in ernst.⁵ Hoest was het meest gerapporteerde ongunstige effect (45% vs. 47% bij placebo). Ongunstige effecten die vaker optraden in de lumacaftor/ivacaftor groep waren productieve hoest (17% vs. 6%), neusverstopping (17% vs. 8%), orofaryngeale pijn (15% vs. 10%), rinorroe (10% vs. 5%) en toegenomen sputum (11% vs. 2%).⁵ Het bijwerkingenprofiel van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten in de leeftijd 6 t/m 11 jaar is in overeenstemming met de klassieke manifestaties van de ziekte cystische fibrose. Toename in productieve hoest en sputum zijn mogelijk een gevolg van minder taai slijm veroorzaakt door de lumacaftor/ivacaftor-geïnduceerde toename in het transport van chloride-ionen.

Ernstige ongunstige effecten werden gerapporteerd bij 13% van de patiënten in de lumacaftor/ivacaftor groep en bij 11% van de patiënten in de placebogroep. In respectievelijk 2 van de 13 gevallen en 3 van de 11 gevallen werden deze ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie. Pulmonale exacerbatie werd door meer dan twee deelnemers gerapporteerd. Dit ernstige ongunstige effect wordt gerelateerd aan de ziekte cystische fibrose.⁵

In de lumacaftor/ivacaftor groep staakte 2,9% van de deelnemers de behandeling vanwege ongunstige effecten. In de placebogroep was dit 2,0%.⁵

Op dag 1 van de lumacaftor/ivacaftor-behandeling werd net als bij patiënten van 12 jaar en ouder een kortdurende, post-dosis ppFEV₁-vermindering waargenomen van 7,7% [95%-BI: -24,8–12,8] (4-6 uur post-dosis, -1,4% [95%-BI: -33,9–17,5] in de placebogroep). Deze ppFEV₁-vermindering was in het algemeen asymptomatisch en met weinig respiratoire events. Een kleinere post-dosis vermindering in ppFEV₁ werd waargenomen op dag 15, en bij week 16 trad geen vermindering op.⁵

Net als bij patiënten van 12 jaar en ouder zijn er verhogingen in transaminasen gevonden, maar er is geen bewijs dat de risico's bij kinderen in de leeftijd van 6 t/m 11 hoger zijn. Bovendien behoren verhogingen in transaminasen tot een van de klinische symptomen van cystische fibrose.⁶ Bij drie kinderen in de lumacaftor/ivacaftor groep leidden verhogingen in transaminasen tot onderbreken van de behandeling.^{5,6}

Volgens de CHMP komt het veiligheidsprofiel van pediatrische patiënten van 6 t/m 11 jaar over het algemeen overeen met dat voor patiënten van 12 jaar en ouder.⁶ De (zeer) frequent voorkomende effecten die zijn gerapporteerd bij patiënten van 6 jaar en ouder staan in **tabel 2**. De ernstige ongunstige effecten staan in **tabel 3**.¹

Conclusie ongunstige effecten: De ongunstige effecten bij pediatrische patiënten van 6 t/m 11 jaar komen overeen met die van patiënten van 12 jaar en ouder. Ongunstige effecten die vaker optraden bij pediatrische patiënten in de lumacaftor/ivacaftor groep dan in de placebogroep zijn productieve hoest, neusverstopping, orofaryngeale pijn, rinorroe en toegenomen sputum. Deze ongunstige effecten worden gerelateerd aan de klassieke manifestaties van cystische fibrose.

Tabel 2: (Zeer) vaak voorkomende ongunstige effecten van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)¹

Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
nasofaryngitis*	bovenste luchtweginfectie, rhinitis
hoofdpijn*, duizeligheid*	oorpijn*, oorongemak*, tinnitus*, trommelvlieshyperemie*, vestibulaire aandoening*
neusverstopping*, dyspneu, productieve hoest, sputum toegenomen	afwijkende ademhaling, orofaryngeale pijn, bijholteverstopping*, rinorroe, farynx-erytheem*
abdominale pijn*, bovenbuikpijn, diarree, nausea	flatulentie, braken transaminaseverhogingen
bacteriën in sputus*	rash onregelmatige menstruatie, dysmenorroe, metrorragie, borstgezwel*

* Bijwerkingen en frequenties waargenomen bij patiënten in klinische onderzoeken met ivacaftor in monotherapie (een bestanddeel van Orkambi®)

Tabel 3: Ernstige ongunstige effecten van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)¹

Ernstige ongunstige effecten ($\geq 0,5\%$)
hepatobiliaire voorvallen bijvoorbeeld verhogingen in transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie

Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Er zijn geen specifieke contra-indicaties vermeld voor het gebruik van lumacaftor/ivacaftor.¹

Specifieke groepen: Bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B en C) wordt aangeraden om de dosis aan te passen. Voorzichtigheid is geboden wanneer lumacaftor/ivacaftor wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie. Bij gebrek aan gegevens wordt aanbevolen lumacaftor/ivacaftor niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de moeder behandeling met lumacaftor/ivacaftor noodzakelijk maakt. Bij lacterende vrouwen dient het geven van borstvoeding of de behandeling met lumacaftor/ivacaftor te worden gestaakt. De veiligheid en werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten ≥ 65 jaar en bij kinderen < 6 jaar zijn nog niet vastgesteld.¹

Interacties: Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. Desondanks wordt op basis van de blootstelling bij de vermelde doses het geneesmiddelinteractieprofiel voor 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur hetzelfde beschouwd als dat voor 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur. Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A en ivacaftor is een zwakker remmer van CYP3A indien toegediend als monotherapie. Wanneer 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. Na deze periode dient de behandeling te worden voortgezet met de aanbevolen dagelijkse dosis. Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met krachtige CYP3A-inductoren wordt niet aanbevolen. Lumacaftor is zowel een remmer als inductor van P-gp en ivacaftor is een zwakke P-gp remmer. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van CYP2B6 en CYP2C veranderen (verhogen of verminderen), de blootstelling aan CYP2C19-substraten verminderen en de blootstelling aan CYP2B6-substraten aanzienlijk verminderen. Hormonale anticonceptiva zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor.¹

Waarschuwingen en voorzorgen: Lumacaftor/ivacaftor is niet werkzaam bij patiënten met cystische fibrose die de *F508del*-mutatie op één allel hebben en die een tweede allel hebben met een mutatie die naar verwachting tot een gebrek aan *CFTR*-productie leidt of een *CFTR* dat *in vitro* niet op ivacaftor reageert. Lumacaftor/ivacaftor mag niet worden gebruikt bij cystische fibrose-patiënten met klasse III ('gating') mutaties. Wanneer de behandeling met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten met een $ppFEV_1 < 40\%$, worden additionele controles aanbevolen, i.v.m. risico op respiratoire voorvallen. Starten van de behandeling tijdens een pulmonale exacerbatie wordt afgeraden. De bloeddruk en leverfunctietesten moeten bij alle patiënten tijdens de behandeling periodiek worden gecontroleerd. Gebruik van lumacaftor/ivacaftor bij getransplanteerde patiënten wordt niet aanbevolen. Bij pediatrische patiënten die de behandeling met lumacaftor/ivacaftor starten, wordt oogonderzoek vóór en tijdens de behandeling aanbevolen. Er zijn gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen zonder impact op het gezichtsvermogen gemeld bij pediatrische patiënten die met lumacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie werden behandeld.¹

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor en 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor even breed toepasbaar zijn. Wel wordt bij pediatrische patiënten oogonderzoek vóór en tijdens de behandeling aanbevolen. Het niet toepasbaar zijn van lumacaftor/ivacaftor tijdens zwangerschap en lactatie is daarentegen niet relevant voor de pediatrische patiëntenpopulatie.

Tot nu toe was de behandeling met lumacaftor/ivacaftor beperkt tot behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Daardoor was lumacaftor bij 2/3 van de patiënten met cystische fibrose niet toepasbaar. De nieuwe dosering maakt behandeling van cystische fibrose bij kinderen van 6 t/m 11 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen mogelijk. Daardoor is lumacaftor/ivacaftor nu toepasbaar bij 622 (498+124) van de patiënten.

Gebruiksgemak

Zowel patiënten in de leeftijd 6 t/m 11 jaar als patiënten van 12 jaar en ouder dienen iedere 12 uur twee filmomhulde tabletten Orkambi® oraal in te nemen. Lumacaftor/ivacaftor filmomhulde tabletten dienen te worden ingenomen met vetbevattend voedsel en in hun geheel te worden doorgeslikt.

Ervaring

Zowel de ervaring met 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (2017) als met 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (2015) is beperkt.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor bij cystische fibrose patiënten van 6 t/m 11 jaar oud en 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor bij patiënten van 12 jaar en ouder.

3.1.2

Conclusie therapeutische waarde

100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor bij patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar heeft net als 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor bij patiënten van 12 jaar en ouder – dat sinds november 2017 is opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering – een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose bij patiënten die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.

3.2

Beoordeling kosteneffectiviteit

Eind 2016 heeft het Zorginstituut de beoordeling van lumacaftor/ivacaftor voor patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote *F508del*-mutatie afgerond. Het Zorginstituut concludeerde toen dat de berekening van de kosteneffectiviteit van voldoende methodologische kwaliteit is. De deterministische kosteneffectiviteitsratio die door de aanvrager is bepaald, wordt geschat op ongeveer €400.000 per QALY. Hierbij zijn er nog wat vraagtekens over de manier waarop het behandelingseffect op zowel exacerbaties als longfunctiedaling is gecombineerd. Er lijkt geen sprake te zijn van dubbeltelling, maar de gezondheidswinst als gevolg van de afremming van de daling van de longfunctie (ppFEV₁) heeft veel invloed op de ICER. Dit betekent dat op dit moment de berekende €400.000 de gunstigst mogelijke schatting van de ICER is. Het Zorginstituut heeft nog een paar resterende kritiekpunten, maar de inschatting is dat deze punten geen grote invloed hebben op de resultaten.

Er is geen nieuwe beoordeling van de kosteneffectiviteit gedaan voor deze uitbreiding van de indicatie. De officiële prijsstelling is hetzelfde gebleven. Echter de

primaire uitkomstmaat in de klinische studie voor de nieuwe populatie wijkt af van de klinische uitkomstmaten in de eerdere kosteneffectiviteitsanalyse. Mogelijk is de ICER voor deze populatie van kinderen tussen de 6 tot en met 11 jaar wat gunstiger dan bij de oudere populatie vanwege eerdere behandeling van de symptomen wat een gunstig effect kan hebben.

Uit de eerdere kosteneffectiviteitsanalyse kwam naar voren dat de kans dat lumacaftor/ivacaftor een kosteneffectieve behandeling 0% is bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY. De prijs van lumacaftor/ivacaftor moest toen met 82% zakken voordat de ICER rond de €80.000 uitkomt. Vergoeding van lumacaftor/ivacaftor vanuit het basispakket leidt nog steeds tot impliciete verdringing van kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies.

Eind oktober 2017 besloot de minister van VWS lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) na prijsonderhandelingen toe te laten tot het basispakket. Daardoor wordt lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen vergoed uit de basispakket. Omdat de details over de overeenkomst vertrouwelijk zijn, weet het Zorginstituut niet in hoeverre de prijs gezakt is. Als de kosten die gemoeid zijn met deze reeds eerder voorziene uitbreiding van het label niet zijn meegenomen in de bestaande prijsafspraken met de fabrikant, geven wij u in overweging om dat alsnog te doen.

3.3 Beoordeling budget impact

Uit gegevens van de aanvragen op basis van het Nederlandse CF register blijkt dat er 124 kinderen zijn tussen de 6 tot en met 11 jaar die een homozygote *F508del*-mutatie hebben. Rekening houdend met dat alle 124 patiënten behandeld zal worden met lumacaftor/ivacaftor, 100% marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose van 6 t/m 11 jaar met een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen gepaard gaan met totale meerkosten van **€21 miljoen** ten laste van het farmaciebudget. Dit is bovenop de al eerder gerapporteerde meerkosten van €84,4 miljoen ten laste van het farmaciebudget voor patiënten ouder dan 12 jaar. Als alle patiënten met een homozygote *F508del*-mutatie ongeacht hun leeftijd worden behandeld zullen de totale meerkosten voor Nederland €125,5 miljoen zijn.

4 Conclusie plaatsing GVS

100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (Orkambi®) kan niet worden geplaatst op bijlage 1A, het gaat immers om uitbreiding van een geregistreerde indicatie van een product dat is opgenomen op bijlage 1B (200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor (Orkambi®)).

Twee tabletten 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur bij patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar heeft net als twee tabletten 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor elke 12 uur bij patiënten van 12 jaar en ouder – dat sinds november 2017 is opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering – een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose bij patiënten die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. De nieuwe sterkte 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor kan daarom worden opgenomen op bijlage 1B, waarin 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor reeds is opgenomen. De ICER zoals uitgerekend door de aanvrager zal in de buurt van de €400.000 per QALY liggen en de kans dat lumacaftor/ivacaftor kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling is 0%. Indien lumacaftor/ivacaftor ook voor patiënten van 6 t/m 11 jaar in het GVS wordt opgenomen stijgen de meerkosten in 2018 van €84,4 miljoen naar in totaal €105,4 miljoen (€21 miljoen + €84,4 miljoen). Omdat lumacaftor/ivacaftor voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder na vertrouwelijke prijsonderhandelingen is toegelaten tot het basispakket, zullen deze bedragen een overschatting geven van de meerkosten van het farmaciebudget.

5 Voorstel voor een FK-advies

5.1 Oud advies

In studies tot 24 weken is aangetoond dat 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor een beperkte verbetering geeft van de longfunctie (FEV₁) met 3% en tevens een vermindering van het aantal (ernstige) pulmonale exacerbaties bij patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Meer gegevens over het behandelingseffect op de lange termijn zijn gewenst, mede in verband met het beperkte effect en natuurlijk beloop van de ziekte.

Aan de vergoeding van lumacaftor/ivacaftor zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Bijlage 2 voorwaarde: Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.

5.2 Nieuw advies

In studies tot 24 weken is aangetoond dat 800 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor een beperkte verbetering geeft van de longfunctie met 3% en tevens een vermindering van het aantal (ernstige) pulmonale exacerbaties bij patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Na 96 weken behandelen zijn geen statistisch significante effecten meer van een gecombineerde lumacaftor/ivacaftor behandeling op de longfunctie, ten opzichte van baseline. Wel blijft de afname in het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisaties en intraveneuze antibioticabehandeling behouden.

In een studie tot 24 weken is aangetoond dat 400 mg lumacaftor/500 mg ivacaftor de longfunctie verbetert bij patiënten van 6 t/m 11 jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Meer gegevens over het behandelingseffect op de lange termijn zijn gewenst, mede in verband met het beperkte effect en natuurlijk beloop van de ziekte.

Aan de vergoeding van lumacaftor/ivacaftor zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Bijlage 2 voorwaarde: Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.

6 Literatuur

1. EMA. SmPC lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). 2015;
2. EMA. EPAR lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). 2015;
3. Zorginstituut Nederland.
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering#B_114. 2018;
4. Zorginstituut Nederland.
<https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2017/10/25/schippers-laait-orkambi-toe-tot-basispakket>. 2017;
5. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:557-67.
6. EMA. EPAR lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) - extension of indication. 2017;
7. Zorginstituut Nederland. GVS Rapport 16/08 lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). 2016;
8. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:912-20.
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220-31.

Bijlage 1: Kenmerken geïncludeerde studie

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeksoepzet</i>	<i>patiënten aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
Ratjen, 2017 ⁵	Fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie [FAS]. Follow-up: 24 weken	N=206 FAS: N=204	Patiënten 6-11 jaar, ten minste 15 kg, met cystische fibrose die homozygoot zijn voor <i>F508del-CFTR</i> mutatie, en ppFEV ₁ ≥70 en LCI _{2,5} ≥7,5 bij screening.	200 mg lumacaftor elke 12 uur in combinatie met 250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=104/FAS: n=103) vs. placebo elke 12 uur (n=102/FAS: n=101)	24 weken	Primair eindpunt: LCI _{2,5} Key secundair eindpunt: zweetchloride concentratie, BMI, CFQ-R respiratoir domein; Andere secundaire eindpunten: LCI _{5,0} , ppFEV ₁ , nutritionele parameters, <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication domains</i> , pulmonaire exacerbatie, veiligheid

BMI: body mass index; **CFQ-R:** cystic fibrosis questionnaire-revised; **CFTR:** cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; **FAS:** full analysis set: Alleen patiënten die daadwerkelijk behandeld werden met lumacaftor/ivacaftor of placebo werden betrokken in de analyses; **LCI_{2,5}:** lung clearance index_{2,5}; **LCI_{5,0}:** lung clearance index_{5,0}; **ppFEV₁:** percent predicted forced expiratory volume in 1 sec.