

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

2019017795

Datum 30 april 2019
Betreft Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) uitbreiding nadere voorwaarde voor de toepassing bij CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar

Onze referentie
2019017795

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 12 maart 2019 (CIBG-19-07833) verzoekt u Zorginstituut Nederland naar aanleiding van een indicatie uitbreiding om de nadere voorwaarde van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) aan te passen naar 'uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 2 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen'. In aanvulling hierop vraagt de fabrikant ook om een nieuwe farmaceutische vorm in twee sterkten, die is ontwikkeld voor de patiëntengroep van 2 t/m 5 jaar, te plaatsen op bijlage 1B.

Aangezien uw verzoek een aanpassing van een reeds bestaande indicatie van lumacaftor/ivacaftor betreft, zullen wij de uitbreiding van de nadere voorwaarden in de vorm van een brieffrapport beantwoorden. Wij baseren ons hierbij op nieuwe onderzoeksresultaten (studie 115, zie bijlage).

Huidige situatie

Sinds november 2017 is lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) filmomhulde tabletten opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van het Geneesmiddelenvergoedings-systeem (GVS) voor de toepassing bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

Per 1 mei 2018 is de nadere voorwaarde uitgebreid met de toepassing bij patiënten in de leeftijd 6 t/m 11 jaar. De huidige voorwaarde luidt: "Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen".

Nieuw geregistreerde indicatie van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

In januari 2019 heeft de European Medicines Agency (EMA) op basis van nieuwe onderzoeksdata goedkeuring gegeven om de bestaande indicatie van Orkambi® uit te breiden met de toepassing bij CF-patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. De registratiehouder vraagt tevens om een nieuwe farmaceutische vorm in twee sterkten te plaatsen op bijlage 1B: lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) sachet 100 mg/125 mg granulaat en sachet 150 mg/188 mg granulaat, beiden voor orale toediening, die zijn ontwikkeld voor deze jongere patiëntengroep.

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis voor patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar en gewicht van *minder dan 14 kg* is één sachet 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor granulaat elke 12 uur, oraal in te nemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt dus 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor.

De aanbevolen dagelijkse dosis voor patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar en gewicht van *14 kg of meer* is één sachet 150 mg lumacaftor/188 mg ivacaftor granulaat elke 12 uur, oraal in te nemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt dus 300 mg lumacaftor/376 mg ivacaftor.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
30-04-2019

Onze referentie
2019017795

Conclusie inhoudelijke beoordeling (zie bijlage)

Het bewijs voor werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie is zeer beperkt. Toch adviseren wij op basis van indirect bewijs (zweetchloride concentratie) en bewijs gevonden bij oudere kinderen en volwassenen om de bijlage 2 voorwaarden uit te breiden met de toepassing voor patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar.

Als er wordt uitgegaan dat alle 73 kinderen behandeld zullen worden met lumacaftor/ivacaftor, 100% marktpenetratie en 100% therapietrouw zal uitbreiding van de nadere voorwaarde van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose van 2 t/m 5 jaar met een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen gepaard gaan met totale meerkosten van **€11 miljoen** ten laste van het farmaciebudget.

Advies van Zorginstituut Nederland

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is reeds opgenomen op lijst 1B met nadere voorwaarde. Op basis van de nieuwe onderzoeksresultaten (studie 115, zie bijlage) en de budget impact analyse (zie bijlage) adviseren wij u om de bijlage 2 voorwaarden van Orkambi® uit te breiden met de toepassing voor patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar. Orkambi® sachet 100 mg/125 mg granulaat en sachet 150 mg/188 mg granulaat kunnen aan bijlage 1B worden toegevoegd. Deze uitbreiding van de nadere voorwaarde gaat gepaard met meerkosten van €11 miljoen.

Uitbreiding nadere voorwaarde van lumacaftor/ivacaftor:

"Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten vanaf 2 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen".

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarde en budget impact analyse

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarde

Lumacaftor/ivacaftor bij kinderen in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar met cystische fibrose (CF) die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen is nog niet eerder door het Zorginstituut beoordeeld.

Datum
30-04-2019

Onze referentie
2019017795

Cystische fibrose bij kinderen met een homozygote F508del-mutatie

Cystische fibrose (of taaislijmziekte) is een zeldzame, ongeneeselijke autosomaal recessieve erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *CFTR*-gen. Bij patiënten met deze aandoening functioneert het *CFTR*-eiwit, een chloridekanaal op het epitheeloppervlak, minder goed met als gevolg een verstoring van de waterbalans en de vorming van taai slijm. De ziekte manifesteert zich in meerdere organen waaronder luchtwegen, pancreas, darmstelsel en voortplantingssysteem. Bij jonge kinderen staan voornamelijk recidiverende infecties van de luchtwegen op de voorgrond, alsook groeivertraging door een verstoorde pancreasfunctie. CF-patiënten die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen hebben weinig tot geen functionerend *CFTR*-eiwit en daardoor een ernstig ziektebeeld. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten is irreversiebele schade aan de longen. De levensverwachting van CF-patiënten ligt bij 40-50 jaar. In Nederland zijn er 73 patiënten van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.^[1]

Behandeling

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) adviseren in hun landelijke richtlijn (2007) CF-patiënten primair te behandelen in een CF-centrum. Behandeling bij kinderen van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen bestaat vooralsnog uit symptoombestrijding, zoals calorierijke voeding met suppletie van vitamines ter verbetering van de voedingstoestand, antibiotica bij pulmonale exacerbaties en slijmverdünnende middelen voor de klaring van taai slijm. Vaccinatie wordt aanbevolen om het risico op infecties te verkleinen.^[2]

Studiegegevens

Studie 115 is een fase-3, tweedelige (deel A+B), enkelarmige, open-label, multicenter studie bij CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Inclusiecriteria waren een lichaamsgewicht van ≥ 8 kg (deel A en B) en een zweetchlorideconcentratie van ≥ 60 mmol/L (alleen voor deel B). Patiënten werden na een 28-daagse screeningsperiode behandeld met één sachet lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 100 mg/125 mg granulaat (bij gewicht <14 kg) of één sachet lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) 150 mg/188 mg granulaat (bij gewicht ≥ 14 kg) oraal elke 12 uur gedurende 15 dagen in deel A (n=12) en gedurende 24 weken in deel B (n=60). Na afloop werd een wash-out periode van 2 weken gehanteerd. Deel A had als primaire uitkomstmaat de farmacokinetiek van lumacaftor en ivacaftor en bijbehorende metaboliëten en als secundaire uitkomstmaat de veiligheid van lumacaftor/ivacaftor combinatie therapie. Deel B had als primaire uitkomstmaat de veiligheid en als secundaire uitkomstmaten zweetchloride concentratie, body mass index (BMI) en bijbehorende z-score, gewicht en bijbehorende z-score, postuur en bijbehorende z-score, pulmonaire exacerbaties en ziekenhuisopnames, alveesklierfunctie

middels fecale elastase-1 (FE-1) en immunoreactieve trypsinogeen (IRT), microbiologische culturen en beoordeling van de smaak en acceptatie van de formulering van het granulaat. Alleen bij kinderen vanaf 3 jaar werd het gemiddelde percent predicted forced expiratory volume in 1 seconde (ppFEV₁) en de long klarings index (LCI) als maatstaf voor de longfunctie gemeten, omdat de meting bij hele jonge kinderen erg moeilijk is. Op baseline hadden patiënten een zweetchloride concentratie van 105.8 mmol/L, ver boven de minimale inclusie eis van 60 mmol/L, een ppFEV₁, gemeten bij 17 patiënten (28.3%), van 83.8 en een LCI, gemeten bij 24 patiënten (40.0%), van 9.01. De gemeten ppFEV₁ en LCI waarden indiceren een goede longfunctie.^[3]

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
30-04-2019

Onze referentie
2019017795

Gunstige effecten

Deel B: De ppFEV₁ kon slechts bij 12 kinderen (20.0%) op baseline- en week 24 gemeten worden en er zijn geen opmerkelijke veranderingen gevonden. LCI metingen op baseline en week -24 kon worden uitgevoerd bij 21 patiënten (35.0%) en alleen op de LCI_{2.5} in de >14 kg groep is een significant positief effect van -0.76 (P = 0.0322) gevonden, maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk. De incidentie van pulmonale exacerbaties en CF-gerelateerde ziekenhuisopname t/m week 24 was respectievelijk 0.9 en 0.2 per patiënten jaar. De tijd tot eerste pulmonale exacerbatie was gebaseerd op Kaplan-Meier analyse, patiënten hadden een event-vrije waarschijnlijkheid van 0.695 (95% CI 0.561-0.796) op week 24. De zweetchloride concentratie (gemeten bij 56 patiënten) verbeterde significant met een gemiddelde absolute verandering van -31.7 mmol/L (P<0.0001) op week 24 ten opzichte van 105.8 mmol/L bij baseline. Na 2 weken wash-out herstelde de zweetchloride concentratie zich weer tot baseline waarde, met een gemiddelde absolute verandering van 33.0 mmol/L (P<0.0001). Secundaire eindpunten als BMI, gewicht, postuur en alveesklierfuncties (FE-1 en IRT) verbeterden significant op week 24 ten opzichte van baseline, er waren geen opvallende veranderingen in microbiologische culturen en 58 patiënten (96.5%) waren therapietrouw.^[3]

Ongunstige effecten

Deel B: Het gebruik van lumacaftor/ivacaftor was over het algemeen veilig en werd goed verdragen. Meest voorkomende ongunstige effecten waren hoesten, overgeven, koorts, loopneus of verstopte neus, infectie van de bovenste luchtwegen, verhoogde leverwaarden (ALT/AST), oorontsteeking, obstipatie en diarree. Ongunstige effecten waren voornamelijk mild (bij 29 patiënten, 48.3%), matig (bij 25 patiënten, 41.7%) en bij vijf patiënten (8.3%) ernstig, hierbij ging het om pulmonaire exacerbaties (n=2), virale gastroenteritis (n=1), obstipatie (n=1) en verhoogde ALT, AST en GGT waarden (n=1). De (ernstige) ongunstige effecten waren niet levensbedreigend en over het algemeen kenmerkend voor cystische fibrose of de leeftijd. Er werden geen andere ongunstige effecten gevonden ten opzichte van de leeftijdsgroep 6 t/m 11 jaar, wel kwam verhoging van de transaminase waarden vaker voor bij jongere patiënten (15.0% vs. 12.6%). In drie van de acht gevallen (waarvan één ernstige) leidde dit tot staken van de behandeling. Bij een vierde patiënt was de behandeling gestaakt door miscommunicatie.^[3, 4]

Discussie

Volgens richtlijnen van de EMA zijn in klinische trials voor cystische fibrose de ppFEV₁ of, bij jongere patiënten met mildere ziekteverschijnselen, de LCI als primaire uitkomstmaat voor effectiviteit aangewezen.^[5] In bovengenoemde studie

zijn de ppFEV₁ en LCI slechts als secundaire uitkomsten meegenomen en door onvoldoende metingen, vanwege de lastige uitvoerbaarheid van longfunctietesten bij deze jonge patiëntengroep, niet te beoordelen. Bovendien was de longfunctie bij deze patiënten nog intact en zijn ppFEV₁ en LCI mogelijk niet voldoende sensitief om een behandelings-effect aan te tonen.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
30-04-2019

Onze referentie
2019017795

De positieve verandering van de zweetchloride concentratie bij behandeling met lumacaftor/ivacaftor en vervolgens het omkeerde effect bij staken met de behandeling wijst op een relevant farmacodynamisch effect, coherent aan tenminste gedeeltelijke correctie van het onderliggende biochemische defect en het voorgestelde werkingsmechanisme van de combinatie lumacaftor/ivacaftor, bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met de voorgestelde posologie. Echter, hoewel zweetchloride concentratie een surrogaat voor de CFTR functie is, is dit slechts een intermediair bewijs van werking en niet noodzakelijkerwijs ook het bewijs voor de werking in andere organen.^[6] Daarnaast tonen tussentijdse data van een 24 maanden follow-up studie binnen hetzelfde cohort (Studie 116), opgevraagd door de EMA van de fabrikant, een lichte stijging van de zweetchlorideconcentratie op week 48 (Studie 116) ten opzichte van week 24 (Studie 115).^[6, 7]

De gevonden verbeteringen ten opzichte van baseline in BMI, postuur en gewicht kunnen duiden op een verbeterde alveeskliefunctie en daarmee verbeterde voedingsopname. Dit kan echter ook het gevolg zijn van normale groei die optreedt bij kinderen van 2 t/m 5 jaar. Of lumacaftor/ivacaftor effect heeft op pulmonaire exacerbaties, ziekenhuisopname, FE-1 en IRT kan niet beoordeeld worden op basis van Studie 115 door het ontbreken van een controle groep. Daarnaast is de longfunctie van jonge CF-patiënten nog relatief goed en werden er daarom weinig pulmonale exacerbaties verwacht en is de verandering van FE-1 en IRT (alveeskliefunctie) mogelijk niet klinisch relevant.^[6]

Lumacaftor/ivacaftor is momenteel de enige beschikbare behandeling, anders dan best ondersteunende zorg, voor CF-patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie. Vroege behandeling kan mogelijk bijdragen aan een betere levensverwachting bij patiënten met deze ernstige ziekte. De positieve effecten van lumacaftor/ivacaftor op farmacodynamische uitkomsten in bovengenoemde studie ondersteunen de extrapolatie van de werking gevonden in oudere leeftijdsgroepen naar deze jongere patiëntengroep en wijzen erop dat ook deze jonge patiëntengroep mogelijk kan profiteren van de behandeling lumacaftor/ivacaftor. Over het algemeen zijn de ongunstige effecten bij kinderen van 2 t/m 5 jaar vergelijkbaar met die bij volwassenen, maar komen verhoogde leverwaarden iets meer voor bij jongere kinderen, dit is aangegeven in de SMPC. De EMA heeft de nieuwe farmaceutische vorm voor de toepassing bij patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar positief beoordeeld, met de voorwaarde dat de fabrikant twee post-authorisatie studies uitvoert waarbij de werking en veiligheid van lumacaftor/ivacaftor bij deze jonge patiëntengroep nader wordt onderzocht. Eindresultaten van deze studies worden respectievelijk in december 2021 en december 2025 verwacht.^[6]

Conclusie

Het bewijs voor werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie is zeer beperkt. Toch adviseren wij op basis van indirect bewijs (zweetchloride concentratie) en bewijs gevonden bij oudere kinderen en volwassenen om de bijlage 2 voorwaarden uit te breiden met de toepassing voor patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar. Orkambi®) sachet 100 mg/125 mg granulaat en sachet 150 mg/188 mg granulaat kunnen aan bijlage 1B worden toegevoegd.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
30-04-2019

Onze referentie
2019017795

Budget impact analyse

Uit gegevens van het Nederlandse CF register uit 2016 blijkt dat er 73 kinderen zijn tussen de 2 tot en met 5 jaar die een homozygote *F508del*-mutatie hebben. Het is onduidelijk of dit aantal nog steeds correct is. De prijs van een verpakking van 56 sachets met daarin 100 mg lumacaftor/ 125 mg ivacaftor granulaat of 150 mg lumacaftor/ 188 mg ivacaftor granulaat, beiden voor orale toediening, is €11.577. De dagelijkse dosering bestaat uit 2 sachets per dag. Een verpakking van 56 sachets kan men dus 28 dagen behandeld worden. De kosten per dag bedragen €413,46.

Als er wordt uitgegaan dat alle 73 patiënten behandeld zullen worden met lumacaftor/ivacaftor, 100% marktpenetratie en 100% therapietrouw zal uitbreiding van de nadere voorwaarde van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose van 2 t/m 5 jaar met een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen gepaard gaan met totale meerkosten van **€11 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 en de meerkosten van €21 miljoen voor patiënten tussen de 6 en 12 jaar. Dit is in totaal €105,4 miljoen voor alle patiënten boven de 6 jaar met een homozygote *F508del* mutatie.

Referenties

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388: 2519-31.
2. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde and Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. 2007. Geraadpleegd via https://www.ncfs.nl/bestanden/richtlijn_cf_14_februari_2008.pdf.
3. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. Lancet Respir Med 2019; 7: 325-35.
4. EMA. SmPC Orkambi® granulaat in sachet (vanaf pagina 30, daarvoor Orkambi® tabletten). 2019. Geraadpleegd via http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190115143266/anx_143266_nl.pdf.
5. EMA. Report from the workshop on endpoints in cystic fibrosis clinical trials. EMA/895687/2011. 2012. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/events/workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials>.

6. EMA. Assessment report Orkambi. International non-proprietary name: LUMACAFITOR / IVACAFITOR. Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2018. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

7. EMA. Guidelines on clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr* 2009. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis>.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
30-04-2019

Onze referentie
2019017795