



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. M.J.S. de Vries

2022016965

Datum 20 juni 2022
Betreft GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden

Onze referentie
2022016965

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 30 maart 2022 (CIBG-22-03602) heeft u Zorginstituut Nederland een advies gevraagd over de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) voor een toepassing bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Wij zullen uw verzoek in de vorm van een briefrapport beantwoorden.

Achtergrond

Sinds 1 januari 2022 is elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B, waarbij nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld.

De huidige nadere voorwaarde voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is: Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van twaalf jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Ivacaftor (Kalydeco®) is sinds 1 juni 2015 opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B, waarbij nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld.

De huidige nadere voorwaarden voor ivacaftor zijn:

Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten:

- 1 met de 'gating mutaties' waarvoor ivacaftor geregistreerd is,
- 2 met een R117H mutatie waarvoor ivacaftor geregistreerd is,
- 3 van zes jaar en ouder in combinatie met tezacaftor/ivacaftor die
 - a homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen,
 - b heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T, of
- 4 van twaalf jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het

CFTR-gen, in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

In november 2021 heeft de European Medicines Agency (EMA) goedkeuring gegeven om de bestaande indicatie van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor uit te breiden met de toepassing bij CF-patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen. Voor deze indicatie wordt nu vergoeding aangevraagd.

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Conclusie inhoudelijke beoordeling (Zie bijlage)

Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde en de beschrijving van de klinische studies staat in de bijlage.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®), ivacaftor monotherapie (Kalydeco®) en/of standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Budgetimpactanalyse

Naar verwachting zullen in totaal 178 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar behandeld worden met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) + ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®). Hierbij wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie. Per patiënt per jaar kost dit € 175.733. Bij deze berekening is uitgegaan van 88% therapietrouw – dit is bepaald op basis van praktijkgegevens van de andere CFTR-modulatoren. De totale behandelkosten voor 178 patiënten komen daarmee op € 31.280.452 per jaar. Voor een deel van de patiënten zullen er behandelkosten gesubstitueerd worden, dit betreft in totaal € 14.772.454. Uitbreiding van de nadere voorwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) bij patiënten met cystische fibrose van 6 t/m 11 jaar met tenminste een F508del mutatie in het CFTR-gen gaat gepaard met meerkosten van €16,5 miljoen ten laste van het farmaciebudget.

Kosteneffectiviteit

Er is reeds door VWS een financieel arrangement overeengekomen voor alle huidige en toekomstige indicaties van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. In samenspraak met VWS en de Advies Commissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut is besloten af te zien van een kosteneffectiviteitsanalyse voor de beoordeling van de uitbreiding van de nadere voorwaarden van de combinatietherapie bij deze indicatie.

Advies

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen. Gezien er al prijsafspraken zijn gemaakt voor onder andere deze indicatie adviseert het Zorginstituut u om de nadere voorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en ivacaftor monopreparaat

(Kalydeco®) als onderstaand aan te passen en daarmee uit te breiden met de beoordeelde indicatie. Het Zorginstituut adviseert daarnaast om de combinatietherapie regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de beroepsgroep. Tijdens eerdere beoordelingen van CFTR-modulatoren zijn hierover al afspraken gemaakt; deze beoordeling zal daarin worden meegenomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Aanpassing nadere voorwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®)
Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van *6 jaar en ouder* die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Aanpassing nadere voorwaarde van ivacaftor (Kalydeco®)
Uitsluitend in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van *6 jaar en ouder* die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarde

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarden

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) (vanaf nu ELX/TEZ/IVA) voor de behandeling van kinderen van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen is nog niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut Nederland^[1, 2].

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Cystische fibrose bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar

Cystische fibrose (CF) of taaislijmziekte is een zeldzame, ongeneeslijke autosomaal recessieve erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen. Het CFTR-gen codeert voor de productie van het eiwit "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", een eiwit dat zorgt voor het transport van chloride over het membraan van de epitheelcellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op oppervlaktes zoals in de longen en de alvleesklier. De zouten en het water die door de epitheelcellen worden afgescheiden vormen slijm, dat een belangrijke functie heeft voor het wegspoelen van stof, bacteriën en virussen in de longen. Mutaties in het CFTR-gen kunnen leiden tot gebrekkige chloridekanalen en problemen met chloride- en watertransport over membranen in tal van organen. Als gevolg hiervan gaan sommige klieren een dik taai slijm produceren.^[1-4]

Bij jonge kinderen staan recidiverende infecties van de luchtwegen, een verminderde pancreasfunctie, gastro-intestinale symptomen als galstenen en een vertraagde groei op de voorgrond. Jonge kinderen hebben vaak nog een goede longfunctie, maar naarmate zij ouder worden krijgen ze meer longschade en neemt de longfunctie steeds verder af.^[5, 6]

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het soort mutatie. CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie (F/F), heterozygote F508del mutatie plus een minimale functie mutatie (F/MF) of een heterozygote F508del mutatie plus een "gating" mutatie (F/G) hebben een ernstiger ziektebeeld met een snellere achteruitgang in longfunctie dan patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een residuale functie mutatie (F/RF), desondanks verschilt de levensverwachting voor beide patiëntengroepen niet. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten is irreversibele schade aan de longen. De levensverwachting van CF-patiënten ligt rond de 40 tot 50 jaar.^[1]

Behandeling

De behandeling van CF staat beschreven in de landelijke kwaliteitsstandaard cystische fibrose uit 2020. Deze is opgesteld door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). De standaardbehandeling bij CF-patiënten bestaat uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzym-suppletie therapie). Vaccinatie wordt aanbevolen om het risico op infecties te verkleinen. Afhankelijk van het soort mutatie van het CFTR-gen gebruiken patiënten naast deze standaardbehandeling ook een CFTR-modulator.^[3, 4]

CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie kunnen op dit moment

worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor^[7] (Orkambi®) (vanaf nu LUM/IVA) en tezacaftor/ivacaftor^[8] (Symkevi®/Kalydeco®) (vanaf nu TEZ/IVA). Voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie is TEZ/IVA beschikbaar als CFTR-modulator en voor CF van 6 t/m 11 jaar met een F/G mutatie is ivacaftor monotherapie^[9, 10] (Kalydeco®) (vanaf nu IVA) beschikbaar als CFTR-modulator. Voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie of met een heterozygote F508del mutatie plus een nog onbekende CFTR-mutatie (F/N) wordt er op dit moment nog geen CFTR-modulator vergoed en deze patiënten worden dus enkel behandeld met de standaard symptomatische behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Studiegegevens

Studie 116 (VX19-445-116) is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie. Inclusiecriteria waren een percentage ppFEV1 van minstens 70%, een LCI_{2,5} van minstens 7,5, een lichaamsgewicht van minimaal 15 kg en een stabiel ziekteverloop. De patiënten werden ingedeeld in twee behandelgroepen: ELX/TEZ/IVA en placebo. Patiënten met een lichaamsgewicht van lager dan 30 kg kregen een maal daags 100 mg elexacaftor, een maal daags 50 mg tezacaftor en twee maal daags 75 mg ivacaftor en patiënten met een lichaamsgewicht van 30 kg en hoger kregen een maal daags 200 mg elexacaftor, een maal daags 100 mg tezacaftor en twee maal daags 150 mg ivacaftor. De behandelduur in de studie was 24 weken. De primaire uitkomstmaat was de longklaringsindex (LCI_{2,5}). Secundaire uitkomstmaten van deze studie waren zweetchlorideconcentratie, CFQ-R symptoomscore, de longfunctie (ppFEV1) en de veiligheid. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de lange termijn extensiestudie met een duur van 96 weken (Studie 119).^[11]

Studie 106 (VX18-445-106) is een multicenter open-label fase III studie bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie of een F/MF mutatie. Inclusiecriteria waren een ppFEV1 van minstens 40% en een stabiel ziekteverloop. Patiënten met levercirrose, een orgaan- of stamceltransplantatie of longontstekingen veroorzaakt door micro-organismen die zorgen voor een snellere achteruitgang van de longfunctie werden mochten niet deelnemen aan het onderzoek. Er was een wash-out periode van 28 dagen voor patiënten die voorafgaand aan de studie een CFTR-modulator gebruikten. De studie bestond uit twee delen: Deel A had als doel om de farmacokinetiek bij kinderen vast te stellen en werd gebruikt om de dosering bij kinderen te bepalen. Deel B had als doel om de veiligheid en effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen te bepalen. Alle patiënten in de studie werden behandeld met ELX/TEZ/IVA. De dosering van ELX/TEZ/IVA in deel B van de studie was gelijk aan de dosering die gebruikt werd in studie 116. De behandelduur van deel B was 24 weken. De primaire uitkomstmaat van deel B van de studie was de veiligheid en tolereerbaarheid. Secundaire uitkomstmaten van deze studie waren de longfunctie (ppFEV1), de longklaringsindex (LCI_{2,5}), zweetchlorideconcentratie, de Cystische Fibrose Questionnaire-revised (CFQ-R) symptoomscore, het aantal pulmonale exacerbaties en hospitalisaties gerelateerd aan CF, de farmacokinetische parameters van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor (AUC en Cmax), de body mass index (BMI), de lichaamslengte en het lichaamsgewicht. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de lange termijn extensiestudie met een duur van 96 weken (Studie 107 (VX19-445-107)).^[12]

Gunstige effecten

Vanwege het verschil in de vergelijkende behandelingen zullen de resultaten voor de kinderen met een F/MF mutatie en kinderen met een F/F mutatie afzonderlijk besproken worden. Er zijn geen afzonderlijke studies van ELX/TEZ/IVA beschikbaar waren voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie, een F/G mutatie of een F/N mutatie. Daarom worden deze drie subgroepen gezamenlijk besproken.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Kinderen met een F/MF mutatie

In studie 116 zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA na 24 weken bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie ten opzichte van placebo voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+11,0% [95% BI: 6,9;15,1]) en een significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-2,26 [95% BI: -2,71;-1,81]). Daarnaast zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA ten opzichte van placebo voor een klinische relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-51,2 mmol/l [95% BI: -55,3;-47,1]) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+5,5 [95% BI: 1,0;10,0]).^[12]

De effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie is daarnaast ook onderzocht in studie 106. In de studie zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA na 24 weken voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-1,72 [95% BI: -2,11;-1,33]) en een klinische relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+9,1% [95% BI: 6,3;11,9]). Tevens zorgde ELX/TEZ/IVA voor een klinische relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-55,1 mmol/l [95% BI: -59,0;-51,2]) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+6,9 [95% BI: 3,2;10,6]). Aangezien er geen placebogroep in deze studie was, is het niet bekend wat het placebogecontroleerde effect was.^[12]

De effectiviteit van ELX/TEZ/IVA komt in beide studies ongeveer overeen en laten zien dat ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore. Bovendien zorgt het voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar die ongeveer gelijk is aan de verlaging van de zweetchlorideconcentratie die gezien werd bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/MF mutatie (respectievelijk -51,2 mmol/l [95% BI: -55,3;-47,1] en -42,2 mmol/l [95% BI: -44,0;-40,4])^[13]. Het is echter niet bekend wat de lange termijn effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar is. Studies bij volwassenen laten zien dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA ook op de lange termijn behouden blijft^[1, 2]. Aangezien de zweetchlorideverlaging van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar vrijwel overeenkomt met de zweetchlorideverlaging bij volwassenen is het de verwachting dat ELX/TEZ/IVA ook bij kinderen van 6 t/m 11 jaar de effectiviteit op de langere termijn behouden blijft.

Kinderen met een F/F mutatie

In studie 106 zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA na 24 weken bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+11,2% [95% BI: 7,2;15,2]) en een significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-1,64 [95% BI: -2,34;-0,94]). Daarnaast zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA voor een klinische relevante verlaging

van de zweetchlorideconcentratie (-70,4 mmol/l [95% BI: -75,6;-65,3]) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+7,0 [95% BI: 3,9;10,1]). Aangezien er geen placebogroep in deze studie was, is het niet bekend wat het placebocontroleerde effect was.^[12]

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Zowel TEZ/IVA als LUM/IVA zorgden in respectievelijk studie 115 (Davies et al. 2021) en studie 109 (Ratjen et al. 2017) ten opzichte van placebo voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (respectievelijk -0,57 [95% BI: -1,23;-0,13] en 1,1 [95% BI: -1,4;-0,08]) en een statistisch significante en waarschijnlijk ook klinisch relevante verbetering van de longfunctie (respectievelijk +3,2% [95% BI: 0,35;6,05]) en +2,4% [95% BI: 0,4;4,4]). Bovendien zorgden TEZ/IVA en LUM/IVA beiden ook voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (respectievelijk -10,7 [95% BI: -18,5;-2,9] en -20,8 [95% BI: -23,4;-18,2]), maar er werd voor beide geneesmiddelen geen significant effect op de CFQ-R symptoomscore aangetoond. Hierbij moet worden opgemerkt dat de duur van de studie van TEZ/IVA korter was dan de studie van LUM/IVA. Op de lange termijn was de effectiviteit van beide middelen ongeveer gelijk en zorgden beide geneesmiddelen in open-label extensiestudies (studie 116 voor TEZ/IVA en studie 110 (Chilvers et al. 2021) voor LUM/IVA) na een studieduur van 96 weken ook voor een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore.^[8]

De behandeling met ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie lijkt te zorgen voor een statistisch significante en mogelijk ook klinisch relevante verbetering van de longfunctie en CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de behandeling met TEZ/IVA en LUM/IVA. Dit verschil in effectiviteit werd ook gezien bij CF-patiënten vanaf 12 jaar met een F/F mutatie^[14, 15]. Het effect dat werd behaald met ELX/TEZ/IVA op het verlagen van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar was ook minstens gelijkwaardig aan de verlaging die werd behaald na 24 weken behandeling bij CF-patiënten vanaf 12 jaar met dezelfde mutatie (respectievelijk -70,4 mmol/l [95% BI: -75,6;-65,3] en -46,2 mmol/l [95% BI: -48,7;-43,7])^[15]. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de studie bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie, patiënten eerst vier weken behandeld werden met TEZ/IVA en dat het daadwerkelijke effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie hoger zal zijn en waarschijnlijk ongeveer gelijk zal zijn aan het effect dat gezien wordt bij kinderen van 6 t/m 11 jaar.

Kinderen met een F/RF mutatie, F/G mutatie of F/N mutatie

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntengroepen. Voor TEZ/IVA en IVA zijn er wel studies beschikbaar die de effectiviteit hebben bepaald bij kinderen van 6 t/m 11 jaar.

Bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie zorgde TEZ/IVA voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-1,14 [95% BI: -1,58;-0,70]) en een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-14,8 mmol/l (95% BI: -23,3;-6,3)). Ook was er een niet significante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+2,9% [95% BI: -1,6;7,4]), maar werd er geen significant effect gezien op de CFQ-R symptoomscore. De verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar was ongeveer gelijk aan de verlaging van de zweetchlorideconcentratie die werd gezien bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder

met een F/RF mutatie (-9,5 mmol/l [95% BI: -11,7;-7,3]). Om die reden concludeerde het Zorginstituut dat de effectiviteit van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar gelijk is aan de effectiviteit van TEZ/IVA bij CF-patiënten vanaf 12 jaar.^[8]

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/G mutatie zorgde IVA voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (+12,5% [95% BI: 6,6;18,3]), maar er werd geen significante verbetering van de CFQ-R symptoomscore gevonden^[9]. Daarnaast was er een klinisch relevante verlaging in de zweetchlorideconcentratie (-54,3 mmol/l [95% BI: -61,8;-46,8]) die ongeveer gelijk was aan de verlaging in de zweetchlorideconcentratie bij volwassenen (-47,9 mmol/l [95% BI: -51,3;-44,5])^[9].

Ongunstige effecten

Het gebruik van ELX/TEZ/IVA was over het algemeen veilig en het werd goed verdragen door patiënten. De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoesten, hoofdpijn en pyrexie. De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten waren mild tot matig ernstig van aard en waren over het algemeen klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose^[12]. Bij 1 patiënt (1,5%) was er sprake van een ernstige ongunstig effect, maar deze was niet interventie-gerelateerd (pneumonie in combinatie met een rhinovirusinfectie en een metapneumovirusinfectie)^[12]. Er werden geen andere ongunstige effecten gevonden die niet al werden gezien bij de leeftijdsgroep van 12 jaar en ouder. Een patiënt (1,5%) staakte de behandeling vanwege een ongunstig effect (huiduitslag)^[12]. Er is dus geen reden om aan te nemen dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA onveiliger is dan een behandeling met TEZ/IVA, LUM/IVA en IVA.

Discussie

ELX/TEZ/IVA zorgde bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of F/MF mutatie voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) en een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1). Ook was er een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore.^[5, 12, 11]

De effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie was beter dan de effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA. Dit komt ook overeen met hetgeen dat gezien werd bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met dezelfde mutatie^[2]. Hieruit wordt geconcludeerd dat ELX/TEZ/IVA voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en bij deze patiëntengroep een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van TEZ/IVA en LUM/IVA.

De verlaging in de zweetchlorideconcentratie door ELX/TEZ/IVA voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie of een F/MF mutatie komt overeen met de verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie of een F/MF mutatie. De verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore is wel lager dan bij volwassenen, maar dit kan worden verklaard door het feit dat jonge kinderen over het algemeen nog een goede longfunctie hebben en er daarom minder ruimte is voor verbetering. In tegenstelling tot de andere CFTR-modulatoren wordt er bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie wel een klinisch relevant effect gevonden op zowel de longfunctie als de CFQ-R symptoomscore. Dit zou er mogelijk op kunnen duiden dat ELX/TEZ/IVA een betere werking heeft dan de andere CFTR-

modulatoren bij deze patiëntengroep. Aangezien de verlaging van de zweetchlorideconcentratie tussen volwassenen en kinderen van 6 t/m 11 jaar ongeveer gelijk is, kan er met voldoende vertrouwen worden geconcludeerd dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij volwassenen met een F/MF of F/F mutatie ongeveer gelijk is aan de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met dezelfde mutatie.^[5]

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Er zijn geen studies naar de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie, F/G mutatie en een F/N mutatie. Ondanks het ontbreken van deze studies heeft de EMA toch besloten om de gehele indicatie uit te breiden voor alle CF-patiënten die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen van 6 t/m 11 jaar en niet alleen voor kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of een F/MF mutatie. Dit besluit komt voort uit de studies bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of een F/MF mutatie die lieten zien dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie bij zowel volwassenen als kinderen ongeveer gelijk is. Hiermee acht de EMA het aannemelijk dat ook het effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie bij volwassenen met een F/RF, F/G of een F/N mutatie ongeveer gelijk zal zijn aan het effect op de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar. Dit wordt mede ondersteund door het feit dat ook bij de andere CFTR-modulatoren een gelijke verlaging in zweetchlorideconcentratie bij volwassenen en kinderen werd gezien. Daarnaast zorgde ELX/TEZ/IVA in tegenstelling tot de andere CFTR-modulatoren bij kinderen van 6 t/m 11 jaar wel voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore.^[5]

Ook de beroepsgroep heeft aangegeven dat een verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij jonge kinderen mogelijk al zou kunnen voorspellen in hoeverre het ziekteverloop van CF wordt verbeterd door de CFTR-modulatoren. Echter is op dit moment nog onduidelijk wat het precieze effect van een zweetchloridedaling op de mortaliteit van CF is. De beroepsgroep heeft aangegeven dat CF-patiënten die een 'normale' zweetchlorideconcentratie (< 30 mmol/l) bereiken mogelijk geen verdere progressie hebben van CF. Vooral bij kinderen zou deze verlaging van de zweetchlorideconcentratie kunnen betekenen dat hun longen niet verder worden aangetast en dat zij daarnaast ook geen verminderde pancreasfunctie meer hebben.

ELX/TEZ/IVA wordt door kinderen van 6 t/m 11 jaar goed verdragen en de bijwerkingen zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard. De ongunstige effecten van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen. Daarnaast lijkt er geen significant verschil te zijn in veiligheid vergeleken met TEZ/IVA, LUM/IVA en IVA.^[5]

Conclusie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®), ivacaftor monotherapie (Kalydeco®) en/of standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen

Het Zorginstituut adviseert daarnaast om de effectiviteit van de behandeling regelmatig te evalueren om hiermee doelmatig gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor te bevorderen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965

Referenties

1. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen. 2022.
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. 2021.
3. NVALT, NVK and NCFS. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020. Geraadpleegd op 6-1-2021 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_-_cf.html.
4. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2008.
5. EMA. Kaftrio-H-C-005269-X-0008-G: EPAR -Public assessment report-Variation. 2022. Geraadpleegd op 7-1-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf.
6. EMA. Symkevi-H-C-4682-X-0015-G: EPAR - Assessment Report - Variation. 2021. Geraadpleegd op 06-09-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. ZIN. GVS-rapport Nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). 2018.
8. ZIN. GVS-advies extra uitbreiding bijlage 2-voorwaarden tezacaftor ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). 2021. Geraadpleegd op 06-05-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/12/21/gvs-advies-tezacaftor-ivacaftor-symkevi-en-ivacaftor-kalydeco-extra-uitbreiding-bijlage-2>.
9. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor Kalydeco® voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen. 2014.
10. ZIN. GVS-advies ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding bijlage 2-voorwaarden. 2021. Geraadpleegd op 06-05-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/25/gvs-advies-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-bijlage-2>.
11. Clinical Study Report. Protocol VX19-445-116. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2021.
12. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 1522-32.
13. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for

Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019; 381: 1809-19.

14. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 394: 1940-8.
15. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 267-77.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 juni 2022

Onze referentie
2022016965