



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

2023051296

Datum 11 december 2023
Betreft GVS-advies lumacaftor/ivacaftor uitbreiding nadere voorwaarde voor de toepassing bij CF-patiënten van 1 tot 2 jaar

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
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2023051296

Geachte heer Kuipers,

Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief van 1 december 2023 (referentie 2023035652), waarin de aanbevolen doseringen zijn toegevoegd.

In uw brief van 23 oktober 2023 [CIBG-23-06208] heeft u Zorginstituut Nederland een advies gevraagd over de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarde van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor een toepassing bij patiënten van 1 tot 2 jaar met cystische fibrose die een homozygote F508del mutatie hebben in het CFTR-gen. Lumacaftor/ivacaftor is momenteel in verschillende doseringen voor patiënten van twee jaar en ouder opgenomen op bijlage 1B en op bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In aanvulling hierop vraagt de registratiehouder ook om een nieuwe sterkte van een bestaande farmaceutische vorm, namelijk 75mg/94mg granulaat, die is ontwikkeld voor de patiëntengroep van 1 t/m 2 jaar, te plaatsen op bijlage 1B.

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

Achtergrond

Sinds november 2017 is lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) in verschillende doseringen opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B, waarbij de volgende nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld:

Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van twee jaar of ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

In april 2023 heeft de European Medicines Agency (EMA) goedkeuring gegeven om de bestaande indicatie van lumacaftor/ivacaftor uit te breiden met de toepassing bij CF-patiënten in de leeftijd van 1 tot 2 jaar die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen. Voor deze indicatie wordt nu vergoeding aangevraagd. De registratiehouder vraagt daarbij ook vergoeding voor de 75mg/94mg granulaat.

De aanbevolen dagelijkse dosis voor patiënten in de leeftijd van 1 t/m 2 jaar is afhankelijk van het lichaamsgewicht en wordt weergegeven in tabel 1. Tabel 1 Doseringaanbevelingen bij patiënten van 1 tot 2 jaar zoals genoemd in de SmPC.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Lichaamsgewicht	Dosering
7 tot 9 kg	Elke 12 uur granulaat in een sachet van 75 mg lumacaftor/94 mg ivacaftor oraal innemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt 150 mg lumacaftor en 188 mg ivacaftor.
9 tot 14 kg	Elke 12 uur granulaat in een sachet van 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor oraal innemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt 200 mg lumacaftor en 250 mg ivacaftor.
14 kg of meer	Elke 12 uur granulaat in een sachet van 150 mg lumacaftor/188 mg ivacaftor oraal innemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt 300 mg lumacaftor en 376 mg ivacaftor.

Datum
11 december 2023

Onze referentie
2023035652

Conclusie inhoudelijke beoordeling (Zie bijlage)

Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde en de beschrijving van de klinische studies is te vinden in de bijlage.

Lumacaftor/ivacaftor voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van patiënten in de leeftijd van 1 tot 2 jaar met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen.

Budgetimpactanalyse

Naar verwachting zullen in totaal 17 kinderen in de leeftijd van 1-2 jaar behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor per jaar. Voor de budgetimpactanalyse is aangenomen dat dit aantal stabiel zal blijven over de komende 3 jaar. Dit betekent dat er jaarlijks evenveel patiënten bijkomen, als patiënten die na een jaar buiten de leeftijdscategorie vallen. Er is uitgegaan van 100% marktpenetratie en 100% therapietrouw. Per patiënt per jaar kost lumacaftor/ivacaftor €128.326. De totale behandelkosten voor 17 patiënten komen daarmee op €2.181.538 per jaar. Omdat de behandeling met lumacaftor/ivacaftor wordt toegepast in aanvulling op de standaard symptomatische behandeling, zal er geen substitutie plaatsvinden van huidige behandelingen. Uitbreiding van lumacaftor/ivacaftor bij van CF-patiënten van 1 tot 2 jaar oud die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie (F/F) in het CFTR-gen zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,2 miljoen.

Kosteneffectiviteit

Er is reeds door VWS een financieel arrangement overeengekomen voor alle huidige en toekomstige indicaties van lumacaftor/ivacaftor. In samenspraak met VWS 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

Lumacaftor/ivacaftor voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard symptomatische

behandeling voor patiënten van 1 tot 2 jaar met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen. Gezien er al prijsafspraken zijn gemaakt voor onder andere deze indicatie adviseert het Zorginstituut u om de nadere voorwaarde van lumacaftor/ivacaftor als onderstaand aan te passen en daarmee uit te breiden met de beoordeelde indicatie. Lumacaftor/ivacaftor 75mg/94mg granulaat kan hieraan worden toegevoegd. 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

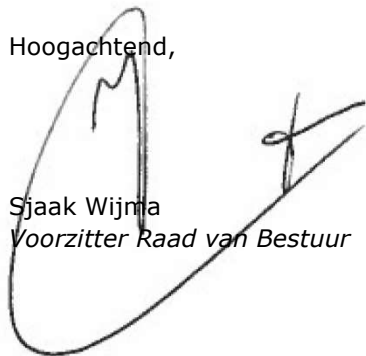
Datum
11 december 2023

Onze referentie
2023035652

Aanpassing nadere voorwaarde van lumacaftor/ivacaftor

Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van *één jaar of ouder* die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarden

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) (vanaf nu LUM/IVA) voor de behandeling van kinderen van 1 tot 2 jaar met cystische fibrose met een homozygote F508 del mutatie (F/F) is nog niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut Nederland^[1-3].

Datum
11 december 2023

Onze referentie
2023035652

Cystische fibrose bij kinderen van 1 tot 2 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 alveesklier. 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.^[1-5]

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 die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen hebben weinig tot geen functionerend CF-eiwit en daardoor een ernstig ziektebeeld. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten is irreversibele schade aan de longen. De levensverwachting van CF-patiënten ligt rond de 40 tot 50 jaar.^[1-3]

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.^[4, 5]

Voor CF patiënten van 1 tot 2 jaar met een F/F mutatie wordt er op dit moment geen CFTR-modulator vergoed en deze patiënten worden dus enkel behandeld met de standaard symptomatische behandeling.

Studiegegevens

Studie 122 (VX16-809-122) is een multicenter, enkelarmige, open-label fase III

studie bij CF-patiënten van 1 tot 2 jaar met een F/F mutatie in het CFTR-gen. Inclusiecriteria waren bewezen CF (sinopulmonale ziekte, gastro-intestinale symptomen of slechtere voedingstoestand en/of een zweetchlorideconcentratie \geq 60 mmol/l) en een stabiele ziekte. Patiënten met levercirrose, een orgaan- of stamceltransplantatie werden geëxcludeerd. Ook werden patiënten geëxcludeerd indien zij in de 28 dagen voorafgaand aan de studie een pulmonale exacerbatie of een luchtweginfectie hadden gehad. De studie bestond uit twee delen: Deel A had als doel om de farmacokinetiek van LUM/IVA bij kinderen van 1 tot 2 jaar vast te stellen en werd gebruikt om de dosering te bepalen. Deel B van de studie had als doel om de veiligheid en effectiviteit van LUM/IVA bij kinderen van 1 tot 2 jaar te bepalen. Alle patiënten in de studie werden behandeld met LUM/IVA. Patiënten met een lichaamsgewicht van 7 tot 9 kg kregen twee maal daags 75 mg lumacaftor en 94 mg ivacaftor, patiënten met een lichaamsgewicht van 9 tot 14 kg kregen twee maal daags 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor en patiënten met een lichaamsgewicht van 14 kg en hoger kregen twee maal daags 150 mg lumacaftor en 188 mg ivacaftor. De behandelduur van deel B was 24 weken. De primaire uitkomstmaat van deel B was de veiligheid en de tolereerbaarheid en als secundaire uitkomstmaten de zweetchlorideconcentratie en de farmacokinetische parameters van lumacaftor en ivacaftor. Additionele uitkomstmaten van deze studie waren de body mass index (BMI), de lichaamslengte, het lichaamsgewicht, het aantal pulmonale exacerbaties, het CF-gerelateerde ziekenhuisopnames, alvleesklierfunctie middels fecale elastase-1 (FE-1) en serum immunoreactieve trypsine en trypsinogeen (IRT) en chronische darmontstekingen middels fecale calprotectine. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de lange termijn extensiestudie met een duur van 96 weken (studie 124 (VX19-809-124)).^[7]

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
11 december 2023

Onze referentie
2023035652

Gunstige effecten

In studie 122 zorgde de behandeling met LUM/IVA bij kinderen van 1 tot 2 jaar met CF en een F/F mutatie voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-29,1 mmol/l [95% BI: 34,8;-23,4]). Daarnaast zorgde LUM/IVA voor een statistisch significante verhoging van de FE-1 concentratie (73,1 μ g/g [95% BI: 29,4;116,8]) en een statistisch significante verlaging van de serum IRT waarde (-295,5 μ g/l [95% BI: -416,6;-174,5]). Ook was er een statistisch significante verlaging van de fecale calprotectine concentratie (-106,63 mg/kg [95% BI: -180,60;-32,66]). In de studie werd er een geschatte event rate per jaar gevonden van 0,60 (SD:1,5) voor pulmonale exacerbaties en van 0,20 (SD:0,7) voor CF-gerelateerde ziekenhuisopnames. Er werden geen verschillen gevonden in de groeiparameters ten opzichte van de normale groei bij kinderen van 1 tot 2 jaar. Na 2 weken wash-out herstelde de zweetchlorideconcentratie, de FE-1 concentratie, de serum IRT waarde en de fecale calprotectine concentratie weer tot de baselinewaarde.^[7, 6]

Aangezien er geen controlegroep was in studie 122 is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit van LUM/IVA vergeleken met placebo. Ook is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect van LUM/IVA op het aantal pulmonale exacerbaties, omdat niet bekend is wat de event rate is voor pulmonale exacerbaties bij kinderen van 1 tot 2 jaar met CF en een F/F mutatie die geen LUM/IVA gebruiken.^[7, 6]

De verlaging van de zweetchlorideconcentratie die werd gevonden bij kinderen van 1 tot 2 jaar met een F/F mutatie was ongeveer gelijk aan de verlaging van de

zweetchlorideconcentratie die werd gevonden bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie (-31,7 mmol/l) en minstens gelijkwaardig aan de verlaging van de zweetchlorideconcentratie die werd gevonden bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie en kinderen en volwassenen vanaf 12 jaar met een F/F mutatie (respectievelijk -24,8 mmol/l en -21,7 mmol/l).^[7, 6]

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
11 december 2023

Onze referentie
2023035652

Ongunstige effecten

Het gebruik van LUM/IVA was over het algemeen veilig en het werd goed verdragen door patiënten. De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoesten, CF-gerelateerde pulmonale exacerbaties, pyrexie, braken, bovenste luchtweginfectie, constipatie, oorontsteking, loopneus en een positieve test voor pseudomonas. 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. Bij één patiënt (2,2%) in deel B van studie 122 was er sprake van een mogelijk interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect (distale intestinale obstructie). In deel A van studie 122 had geen van de patiënten last van een ernstig ongunstig effect. Eén patiënt (7,1%) in deel A en één patiënt (2,2%) in deel B stakten de behandeling vanwege een ongunstig effect (huiduitslag en ASAT/ALAT toename). Er werden geen ongunstige effecten gevonden die niet al werden gezien bij de leeftijdsgroep van 2 jaar en ouder.^[7, 6]

Discussie

LUM/IVA zorgde bij kinderen van 1 tot 2 jaar met een F/F mutatie voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchloride concentratie^[7]. Daarnaast zorgde LUM/IVA mogelijk voor een verbetering van de alveolairfunctie en hadden kinderen behandeld met LUM/IVA een normale groei^[7]. Vanwege het ontbreken van een controlegroep is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit van LUM/IVA vergeleken met placebo. Ook is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect van LUM/IVA op het aantal pulmonale exacerbaties.

In studie 122 werden de longfunctie en longklaring niet gemeten, terwijl deze in studies bij volwassenen en oudere kinderen de belangrijkste primaire uitkomstmaten zijn^[6]. Vanwege het ontbreken van deze gegevens is enigszins onduidelijk in hoeverre LUM/IVA op deze leeftijd een achteruitgang van de longen tegengaat. In eerdere beoordelingen voor indicatie-uitbreidingen van CFTR-modulatoren bij kinderen heeft de beroepsgroep aangegeven dat het meten van de longfunctie bij jonge kinderen moeilijk is^[8, 9]. Jonge kinderen hebben nog een goede longfunctie en dus is niet te verwachten dat de longfunctie sterk zal verbeteren maar hooguit gelijk zal blijven. Volgens de beroepsgroep zou een verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij jonge kinderen mogelijk kunnen voorspellen in hoeverre het ziekteverloop van CF wordt verbeterd door CFTR-modulatoren. Op dit moment is nog niet duidelijk wat het precieze effect van de verlaging van de zweetchlorideconcentratie is op de morbiditeit en mortaliteit van CF. 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.

De verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 1 tot 2 jaar met een F/F mutatie die werd gevonden in studie 122 was ongeveer gelijk aan de verlaging die werd gevonden bij patiënten vanaf 2 jaar^[6]. Aangezien de verlaging van de zweetchlorideconcentratie tussen patiënten vanaf 2 jaar en patiënten van 1 tot 2 jaar ongeveer gelijk is, kan er met voldoende vertrouwen worden geconcludeerd dat de effectiviteit van LUM/IVA bij kinderen van 1 tot 2 jaar met CF en een F/F mutatie ongeveer gelijk is aan de effectiviteit van LUM/IVA bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met dezelfde mutatie.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
11 december 2023

Onze referentie
2023035652

Bij jonge kinderen met CF zorgt een verminderde pancreasfunctie voor een vermindering van de groei en hierdoor hebben kinderen met CF een groeiachterstand ten opzichte van hun leeftijdsgenoten. In studie 122 verbeterde LUM/IVA de pancreasfunctie en leek de exocriene alveesklierfunctie bij vier kinderen te normaliseren na gebruik van LUM/IVA^[7]. Door het ontbreken van een controlegroep en het ontbreken van een klinische relevantiegrens is het niet mogelijk om een harde uitspraak te doen over het precieze effect van LUM/IVA op de alveesklierfunctie bij jonge kinderen. Dit werd ook geconcludeerd tijdens de eerdere beoordeling van LUM/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met dezelfde mutatie^[3].

LUM/IVA wordt door kinderen van 1 tot 2 jaar goed verdragen en de bijwerkingen zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard. De ongunstige effecten van LUM/IVA bij kinderen van 1 tot 2 jaar met een F/F mutatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.^[6]

Conclusie

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van patiënten in de leeftijd van 1 tot 2 jaar met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen.

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

Referenties

1. ZIN. GVS-advies lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) bij cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. 2016.
2. ZIN. GVS-advies lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor cystische fibrose patiënten van 6 tot en met 11 jaar. 2018.
3. ZIN. GVS-advies lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) uitbreiding bijlage 2 voorwaarde voor toepassing bij kinderen van 2 t/m 5 jaar. 2019.
4. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. 2008.
5. NVALT, NVK and NCFS. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020. Geraadpleegd op 04-09-2023 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/start_pagina_-_cf.html.
6. EMA. Orkambi-H-C-3954-X-0078-G: EPAR - Assessment Report - Extension. 2023. Geraadpleegd op 04-09-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
7. Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M, et al. A Phase 3, Open-Label Study of

Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med 2022; 206: 1239-47.

8. ZIN. GVS-advies extra uitbreiding bijlage 2-voorwaarden tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). 2021.

9. ZIN. GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden. 2022.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

11 december 2023

Onze referentie

2023035652