



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024024787

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. N. Stam

Datum 4 november 2024
Betreft GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden

Onze referentie

2024024787

Geachte mevrouw Agema,

In uw brief van 3 september 2024 [CIBG-24-07333] heeft u Zorginstituut Nederland om advies gevraagd over de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en ivacaftor (Kalydeco®) voor patiënten van 2 t/m 5 jaar met cystische fibrose (CF) die ten minste een F508del mutatie hebben in het CFTR-gen. Dit verzoek volgt na indiening van een compleet vergoedingsdossier door de registratiehouder. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor wordt momenteel al vergoed voor patiënten vanaf 6 jaar en deze middelen zijn in verschillende doseringen opgenomen op bijlage 1B en op bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Daarnaast vraagt de registratiehouder om twee nieuwe farmaceutische vormen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, namelijk 100 mg/50 mg/75 mg granulaat en 80 mg/40 mg/60 mg granulaat, en één nieuwe sterkte van een bestaande farmaceutische vorm voor ivacaftor, 59,5 mg granulaat, die zijn ontwikkeld voor de patiëntengroep van 2 t/m 5 jaar, te plaatsen op bijlage 1B.

Wij beantwoorden het verzoek in de vorm van dit briefrapport.

Achtergrond

Sinds 1 januari 2022 is elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor (Kaftrio®) opgenomen in het GVS op bijlage 1B, waarbij de volgende nadere voorwaarde aan de vergoeding is gesteld:

Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van zes jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

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

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 of
 - 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, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-->A, 3272-26A-->G en 3849+10kbC-->T, of*
- 4 van zes jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen, in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

In november 2023 heeft de *European Medicines Agency* (EMA) goedkeuring gegeven om de bestaande indicaties van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor voor de toepassing bij CF-patiënten die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen, uit te breiden voor de leeftijd van 2 t/m 5 jaar. Voor deze indicatie wordt nu vergoeding aangevraagd.

De aanbevolen dagelijkse dosis voor patiënten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar is afhankelijk van het lichaamsgewicht (zie tabel 1).

Tabel 1 Doseringaanbevelingen bij patiënten van 2 t/m 5 jaar zoals genoemd in de SmPC.

Lichaamsgewicht	Dosering
10 kg tot < 14 kg	In de ochtend één sachet elexacaftor 80 mg/tezacaftor 40 mg/ivacaftor 60 mg granulaat oraal innemen. In de avond één sachet met ivacaftor 59,5 mg granulaat oraal innemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt 80 mg elexacaftor, 40 mg tezacaftor en 119,5 mg ivacaftor.
≥ 14 kg	In de ochtend één sachet elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg granulaat oraal innemen. In de avond één sachet met ivacaftor 75 mg granulaat oraal innemen. De totale dagelijkse dosis bedraagt 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor.

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.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een meerwaarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), ivacaftor (Kalydeco®) en/of standaard symptomatische behandeling voor de behandeling van kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF die ten minste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen. Het Zorginstituut adviseert om de effectiviteit van de behandeling regelmatig te evalueren om hiermee doelmatig gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor te bevorderen.

Budgetimpactanalyse

Naar verwachting zullen in totaal 107 kinderen in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar behandeld worden met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor. Hierbij wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie. Per patiënt per jaar kost dit €178.954. Bij deze berekening is uitgegaan van 100% therapietrouw. De totale behandelkosten voor 107 patiënten komen daarmee op € €19.148.095 per jaar. Voor een deel van de patiënten zullen er behandelkosten gesubstitueerd worden, dit betreft in totaal €9.911.220 op basis van lijstprijzen. Uitbreiding van de nadere voorwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor bij

patiënten met CF van 2 t/m 5 jaar met tenminste een F508del mutatie in het CFTR-gen, gaat gepaard met meerkosten van €9,2 miljoen per jaar ten laste van het farmaciebudget.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft nooit eerder een uitspraak gedaan over de kosteneffectiviteit van een geneesmiddel bij een indicatieuitbreiding op basis van leeftijd. De registratiehouder heeft wel een kosteneffectiviteitsanalyse aangeleverd, waarin wordt aangetoond dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor bij patiënten van 2 t/m 5 jaar niet kosteneffectief is. Het Zorginstituut merkt hierbij op dat de vergelijkende behandeling in de aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyse de huidige Nederlandse praktijk niet adequaat reflecteert en dat er geen effecten op de longfunctie bij kinderen van 2 t/m 5 jaar gemodelleerd zijn. Dit resulteert in een onjuiste schatting van de kosteneffectiviteit. Bij eerdere indicatieuitbreidingen van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor is geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd, omdat uw voorganger één prijsarrangement had afgesloten voor meerdere indicaties, waaronder indicatieuitbreidingen naar andere genotypes en leeftijdscategorieën. Het Zorginstituut heeft vanwege bovenstaande redenen geen kosteneffectiviteitsanalyse voor de huidige indicatieuitbreiding beoordeeld, maar baseert het advies over de kosteneffectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor bij patiënten tussen de 2 t/m 5 jaar op het eerder gegeven advies uit 2021 over deze behandeling bij patiënten vanaf 12 jaar. Het Zorginstituut adviseerde toen een prijsreductie van ten minste 75%. Ook bij de huidige indicatieuitbreiding adviseert het Zorginstituut een prijsreductie van ten minste 75% van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor.

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Een uitgebreidere toelichting is te vinden in de bijlage.

Advies

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 de standaardbehandeling voor patiënten van 2 t/m 5 jaar met CF die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Het Zorginstituut adviseert u daarom om de bijlage-2 voorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor uit te breiden mits er wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- Een prijsreductie van ten minste 75% van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor, waarbij het Zorginstituut de minister adviseert opnieuw met de fabrikant te onderhandelen voor een prijsafspraken voor alle toekomstige CFTR-modulatoren. Het Zorginstituut adviseert de minister om te overwegen ook te onderhandelen over toekomstige indicatieuitbreidingen. Hierbij dient er rekening te worden gehouden met het feit dat de kosten voor een levenslange behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA zullen stijgen als patiënten eerder kunnen starten met een behandeling door een indicatieuitbreiding.
- Het maken van afspraken over gepast gebruik met de beroepsgroep voor doelmatige inzet van de behandeling.

- Verzameling van langetermijndata door de beroepsgroep om de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor ook bij patiënten van 2 t/m 5 jaar te evalueren.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Aanpassing nadere voorwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van **twee** jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Aanpassing nadere voorwaarde van ivacaftor

Van **twee** jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen, in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Hoogachtend,



Mark Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 1: beoordeling therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) (hierna: ELX/TEZ/IVA) voor de behandeling van kinderen van 2 tot en met 5 jaar met cystische fibrose (CF) die ten minste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen is nog niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut Nederland.^[1-3]

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Cystische fibrose (CF) bij kinderen van 2 tot en met 5 jaar

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*" (CFTR), 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 alveolairklier. 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 met een homozygote F508del mutatie (F/F), een 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 van de longfunctie ten opzichte van patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een residuale functie mutatie (F/RF). Echter verschilt de levensverwachting tussen deze patiëntengroepen niet. De belangrijkste doodsoorzaak is irreversibele schade aan de longen. De levensverwachting van CF-patiënten ligt rond de 40 tot 50 jaar.^[1-3]

1.1 Behandeling van CF

De behandeling van CF staat beschreven in de landelijke kwaliteitsstandaard CF uit 2020.^[5] 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 (pancreasenzymsuppletie 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.^[5]

CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie kunnen op dit moment worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) (hierna: LUM/IVA)^[7]. Voor CF-

patiënten van 2 t/m 5 jaar met een F/G mutatie is ivacaftor monotherapie (Kalydeco®) (hierna: IVA) beschikbaar als CFTR-modulator^[8]. Voor CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar met een F/MF mutatie, een F/RF mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een nog onbekende CFTR-mutatie (F/N) wordt er op dit moment nog geen CFTR-modulator vergoed, dus deze patiënten worden enkel behandeld met de standaard symptomatische behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

1.2 Studiegegevens

Studie 111 (VX,20-445-111, Goralski et al. 2021) is een multicenter, ongecontroleerde, open-label fase III studie bij CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar met een F/F of een F/MF mutatie. Kinderen met een F/any mutatie of een ELX/TEZ/IVA gevoelige mutatie konden deelnemen aan deel B van de studie. Inclusiecriteria waren bewezen CF, een stabiele ziekte en een lichaamsgewicht van minstens 14 kg (Deel A) of minstens 10 kg (Deel B). Patiënten werden geëxcludeerd als zij levercirrose hadden of een orgaan- of stamceltransplantatie hadden ondergaan. Ook werden patiënten geëxcludeerd indien zij in de 28 dagen voorafgaand aan de studie een pulmonale exacerbatie of een luchtweginfectie hadden gehad. Er was een wash-out periode van 28 dagen voor patiënten die voorafgaand aan de studie een CFTR-modulator gebruikten.^[6, 9]

De studie had twee delen: Deel A had als doel om de farmacokinetiek van ELX/TEZ/IVA te bepalen bij kinderen van 2 t/m 5 jaar en werd gebruikt om de dosering bij kinderen van 2 t/m 5 jaar te bepalen. Deel B van de studie had als doel om de veiligheid en effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar te bepalen. Alle patiënten in studie 111 werden behandeld met ELX/TEZ/IVA. Patiënten met een lichaamsgewicht van 10 tot 14 kg kregen 80 mg elexacaftor, 40 mg tezacaftor en 60 mg ivacaftor in de ochtend en 59,5 mg ivacaftor in de avond. Patiënten met een lichaamsgewicht van minstens 14 kg kregen 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor in de ochtend en 75 mg ivacaftor in de avond. De behandelduur van deel B was 24 weken.^[6, 9]

Deel B van de studie had als primaire uitkomstmaat de veiligheid en toereikbaarheid en als secundaire uitkomstmaat de zweetchlorideconcentratie, de longklaringsindex (LCI_{2,5}) en de farmacokinetische parameters van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor. Additionele uitkomstmaten van deze studie waren de body mass index (BMI), de lichaamslengte, het lichaamsgewicht, het aantal pulmonale exacerbaties, alveesklierfunctie middels fecale elastase-1 (FE-1), alveesklierontstekingen middels serum immunoreactieve trypsine en trypisonogeen (IRT) en chronische darmontstekingen middels fecale calprotectine. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de lange termijn extensiestudie met een duur van 192 weken (studie 112 (VX20-445-112)).^[6, 9]

1.2.1 Gunstige effecten

Eerst zullen de resultaten van de algehele studiebevolking van studie 111 besproken worden. Dit zijn de resultaten voor kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF en een F/F of een F/MF mutatie. Vervolgens zullen de resultaten voor kinderen met een F/F of F/MF mutatie afzonderlijk besproken worden. Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/G, F/RF of F/N mutatie zijn er op dit moment geen gegevens beschikbaar uit studies van ELX/TEZ/IVA. Daarom worden deze drie subgroepen gezamenlijk als laatste besproken.

Algehele studiepopulatie studie 111 (kinderen met een F/F of een F/MF mutatie)

In studie 111 zorgde behandeling met ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F of een F/MF mutatie (N=75) voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-57,9 mmol/l [95% BI: -61,3;-54,6], N=69) en een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-0,83 [95% BI: -1,01;-0,66], N=50). Daarnaast zorgde ELX/TEZ/IVA voor een statistisch significante verhoging van de FE-1 concentratie (+39,5 µg/g [SD: 89,2]) en een statistisch significante verlaging van de serum IRT waarde (-166,6 µg/l [SD: 285,0]). Ook was er een statistisch significante verlaging van de fecale calprotectine concentratie (-289,66 mg/kg [SD: 719,72]). In de studie werd een geschatte *event rate* per jaar gevonden van 0,32 events/jaar voor pulmonale exacerbaties en van 0,03 events/jaar voor CF-gerelateerde ziekenhuisopnames. Er werden geen verschillen gevonden in de groeiparameters ten opzichte van de normale groei bij kinderen van 2 t/m 5 jaar.^[6, 9]

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 november 2024

Onze referentie

2024024787

Aangezien er geen controlegroep was in studie 111, is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van placebo en LUM/IVA. Ook is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect van ELX/TEZ/IVA op het aantal pulmonale exacerbaties, omdat niet bekend is wat de *event rate* is voor pulmonale exacerbaties bij kinderen met CF en een F/F of een F/MF mutatie die geen ELX/TEZ/IVA gebruiken^[6]. In de studie werd tevens aangegeven dat het aantal exacerbaties mogelijk ook lager was door de COVID pandemie vanwege de hygiënemaatregelen en minder fysieke contacten^[9].

Kinderen met een F/F mutatie

In studie 111 zorgde behandeling met ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie (N=23) voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-70,0 mmol/l [95% BI: -75,4;-64,5], N=22). Ook zorgde ELX/TEZ/IVA voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-0,82 [95% BI: -1,15;-0,63], N=17). Na 24 weken behandeling hadden 22 kinderen (100%) een zweetchlorideconcentratie < 60 mmol/l en hiervan hadden 14 kinderen (63,6%) een zweetchlorideconcentratie < 30 mmol/l.^[6, 9]

De effectiviteit van de huidige standaardbehandeling, namelijk LUM/IVA, bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie is onderzocht in een open-label fase III studie, studie 115 (McNamara et al. 2019). In deze studie zorgde LUM/IVA voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-31,7 mmol/l [95% BI: -35,7;-27,6]). Alleen bij kinderen met een lichaamsgewicht van 14 kg of meer werd er een statistisch significante verbetering van de longklaring gevonden (-0,76 [SD: 1,19]). In de studie werd een geschatte *event rate* per jaar gevonden van 0,9 events/jaar voor pulmonale exacerbaties en van 0,2 events/jaar voor CF-gerelateerde ziekenhuisopnames.^[7]

Vanwege het ontbreken van een controlegroep voor zowel de studie van ELX/TEZ/IVA als LUM/IVA is het precieze placebogecontroleerde effect van beide geneesmiddelen niet bekend. Op basis van de gegevens uit de open-label studies lijkt ELX/TEZ/IVA ten opzichte van LUM/IVA een groter effect te hebben op zowel de longklaring als de zweetchlorideconcentratie. ELX/TEZ/IVA lijkt ten opzichte van LUM/IVA te zorgen voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie. Bij LUM/IVA werd alleen een statistisch significante verbetering gevonden van de longklaring bij kinderen met een lichaamsgewicht

vanaf 14 kg, voor ELX/TEZ/IVA was dit voor alle kinderen ongeacht het lichaamsgewicht.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Het verschil in effect tussen ELX/TEZ/IVA en LUM/IVA lijkt overeen te komen met wat eerder gevonden werd bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar met een F/F mutatie^[1]. Voor deze populatie werd er een directe vergelijking gemaakt met tezacaftor/ivacaftor (hierna: TEZ/IVA)^[1]. TEZ/IVA en LUM/IVA zijn therapeutisch gelijkwaardig aan elkaar^[1]. Ook bij kinderen van 6 t/m 11 leek het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie en de zweetchloride concentratie klinisch relevant groter te zijn^[3]. De zweetchlorideverlaging van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie (-70,0 mmol/l) was ook minstens gelijkwaardig aan de zweetchlorideverlaging die werd gevonden voor kinderen van 6 t/m 11 jaar en voor kinderen, adolescenten en volwassenen vanaf 12 jaar met dezelfde mutatie (respectievelijk -70,4 mmol/l en -46,2 mmol/l)^[1, 3, 6]. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de studie bij volwassenen, patiënten eerst twee weken behandeld werden met TEZ/IVA en dat dus het daadwerkelijke effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie groter zal zijn^[3]. Bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 12 jaar met een F/F mutatie zorgde deze zweetchlorideverlaging voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en een klinisch relevante vermindering van de longklachten vergeleken met TEZ/IVA. Aangezien de absolute zweetchlorideverlaging tussen volwassenen en kinderen ongeveer gelijk is, is er voldoende vertrouwen dat ELX/TEZ/IVA ook bij kinderen van 2 t/m 5 jaar een meerwaarde heeft ten opzichte van LUM/IVA en dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA op de lange termijn behouden zal blijven.

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Kinderen met een F/MF mutatie

In studie 111 zorgde behandeling met ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/MF mutatie (N=52) voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-52,6 mmol/l [95% BI: -56,9;-48,4]). Ook zorgde ELX/TEZ/IVA voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI_{2,5}) (-0,82 [95% BI: -1,06;-0,57]). Na 24 weken behandeling hadden 40 kinderen (85,1%) een zweetchlorideconcentratie < 60 mmol/l en hiervan hadden 6 kinderen (12,8%) een zweetchlorideconcentratie < 30 mmol/l.^[6, 9]

Er was geen controlegroep in deze studie en dus is het placebogecontroleerde effect onbekend. Bij kinderen van 6 t/m 11 jaar en volwassenen en kinderen van 12 jaar met een F/MF mutatie is ELX/TEZ/IVA in gerandomiseerde studies vergeleken met placebo^[1, 3]. De zweetchlorideverlaging die werd gevonden voor kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/MF mutatie was minstens gelijkwaardig aan de zweetchlorideverlaging die werd gevonden voor kinderen van 6 t/m 11 jaar en voor kinderen, adolescenten en volwassenen vanaf 12 jaar (respectievelijk -51,2 mmol/l en -42,2 mmol/l)^[1, 3, 6]. Bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 12 jaar met een F/MF mutatie zorgde deze zweetchlorideverlaging voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en een klinisch relevante vermindering van de longklachten en het aantal pulmonale exacerbaties. Aangezien de absolute zweetchlorideverlaging tussen volwassenen en kinderen ongeveer gelijk is, is er voldoende vertrouwen dat ELX/TEZ/IVA ook bij kinderen van 2 t/m 5 jaar een meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling en dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA op de lange termijn behouden zal blijven.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/G, F/RF of F/N mutatie. Deze patiënten mochten wel deelnemen aan deel B van studie 111, echter nam uiteindelijk geen patiënt met een andere mutatie dan F/F of F/MF deel aan de studie^[6]. Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF en een F/G mutatie is er wel een studie uitgevoerd voor IVA, wat nu de huidige standaardbehandeling betreft voor deze patiënten^[8].

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 november 2024

Onze referentie

2024024787

De effectiviteit van IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een 'gating' mutatie (waaronder ook kinderen met een F/G mutatie) is onderzocht in een ongecontroleerde open-label fase III studie, de KIWI studie. In deze studie zorgde IVA voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-46,9 mmol/l [95% BI: -57,7;-36,1]). Er werd geen effect gevonden op de longfunctie (ppFEV1). De longklaring (LCI_{2,5}) werd in deze studie niet gemeten. Vanwege het ontbreken van een controlegroep is het precieze placebogecontroleerde effect van IVA bij kinderen bij 2 t/m 5 jaar onbekend. De verlaging van de zweetchlorideconcentratie was ongeveer gelijk aan die bij kinderen van 6 t/m 11 jaar en volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (respectievelijk -47,9 mmol/l en -54,3 mmol/l).^[8]

1.2.2 Ongunstige effecten

ELX/TEZ/IVA was over het algemeen veilig en werd goed verdragen door kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF. De meeste voorkomende ongunstige effecten waren hoesten, koorts, loopneus, verstopte neus, braken, COVID-19 infectie, huiduitslag, bovenste luchtweginfectie, verminderde eetlust, verhoogd alanine aminotransferase (ALAT) en CF-gerelateerde pulmonale exacerbaties. 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 CF of bij jonge kinderen. Bij één patiënt (1,3%) in deel B van studie 111 was er sprake van een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect (abnormaal gedrag). In deel A van studie 122 had geen van de patiënten last van een ernstig ongunstig effect. Geen van de patiënten in deel A en één patiënt (1,3%) in deel B staakten de behandeling vanwege een ongunstig effect (abnormaal gedrag). Er werden geen ongunstige effecten gevonden die niet al werden gezien bij de leeftijdsgroep van 6 jaar en ouder.^[6]

De percentages voor het aantal interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers voor ELX/TEZ/IVA komen overeen met de percentages die gevonden werden voor LUM/IVA en IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF^[7, 8]. Er is dus geen reden om aan te nemen dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteert in meer (ernstige) ongunstige effecten dan de behandeling met LUM/IVA en IVA.

1.3 Discussie

ELX/TEZ/IVA zorgde bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF en een F/F of een F/MF mutatie voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie en een statistisch significante verbetering van de longklaring. Daarnaast zorgde ELX/TEZ/IVA mogelijk voor een verbetering van de alveolairfunctie en hadden kinderen behandeld met ELX/TEZ/IVA een normale groei^[9]. Het is op dit moment niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect op het aantal pulmonale exacerbaties vanwege het ontbreken van een controlegroep^[6].

In eerdere studies voor CF is de longfunctie een van de relevante uitkomstmaten om te kunnen bepalen of een geneesmiddel invloed heeft op het ziektebeloop van CF. In studie 111 is deze niet gemeten en werd de longklaring alleen gemeten bij kinderen vanaf 3 jaar. In eerdere beoordelingen voor indicatieuitbreidingen voor CFTR-modulatoren bij kinderen heeft de beroepsgroep aangegeven dat het meten van de longfunctie bij jonge kinderen moeilijk is^[3]. Bij zeer jonge kinderen kan zelfs de longklaring niet gemeten worden. Jonge kinderen hebben nog een goede longfunctie en dus is niet te verwachten dat de longfunctie sterk zal verbeteren maar hooguit gelijk zal blijven. Daarnaast is op dit moment nog onduidelijk wat de precieze relatie is tussen het verbeteren van de longklaring en het voorkomen van pulmonale exacerbaties^[6].

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

De zweetchlorideconcentratie wordt door de beroepsgroep gezien als belangrijkste voorspeller van het effect van CFTR-modulatoren op het ziektebeloop bij jonge kinderen^[3]. Op dit moment is nog onduidelijk wat het precieze effect van een zweetchloridedaling op de mortaliteit van CF is^[3]. De beroepsgroep heeft aangegeven dat CF patiënten die een 'normale' zweetchlorideconcentratie (< 30 mmol/l) bereiken mogelijk geen verdere progressie hebben van CF^[3]. 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^[3].

De verbetering van de zweetchloride die gevonden werd in de klinische studie bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F of F/MF mutatie was minstens gelijk aan die van patiënten vanaf 6 jaar^[6]. Bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie leek op basis van een naïeve vergelijking de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA beter dan die van LUM/IVA. Dit werd eerder ook gevonden voor patiënten vanaf 12 jaar met een F/F mutatie. Hierdoor kan met voldoende vertrouwen worden geconcludeerd dat bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F of F/MF mutatie de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA minstens gelijkwaardig is aan die bij patiënten vanaf 12 jaar met dezelfde mutaties en kan geconcludeerd worden dat ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft ten opzichte van LUM/IVA en standaard symptomatische behandeling.

Bij jonge kinderen met CF zorgt een verminderde pancreasfunctie voor een verminderde groei en gewichtstoename. Hierdoor hebben kinderen met CF meestal een groeiachterstand ten opzichte van hun leeftijdsgenoten. ELX/TEZ/IVA verbeterde de pancreasfunctie in de studie 111 en bij zes kinderen leek de pancreasfunctie zelfs te normaliseren^[9]. Door het ontbreken van een controlegroep en het ontbreken van een klinische relevantiegrens is het niet mogelijk om een harde uitspraak te doen over de klinische relevantie van het effect van ELX/TEZ/IVA op de alvleesklierfunctie bij jonge kinderen^[7].

Het Zorginstituut vindt het een gemiste kans dat er geen uitgebreid onderzoek is uitgevoerd bij alle kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/any mutatie, maar alleen bij kinderen met een F/F of F/MF mutatie. Op dit moment is er nog veel onduidelijkheid of patiënten met een milde mutatie (F/RF) al op jonge leeftijd behandeld zouden moeten worden met CFTR-modulatoren of dat de veiligheidsrisico's dan nog niet opwegen tegen het effect^[6]. Ook de EMA stelt dat er nog observationeel onderzoek bij deze patiëntenpopulatie nodig is om te kunnen bepalen wat het effect is bij jonge kinderen met een milde mutatie^[6]. Ondanks het ontbreken van deze data heeft de EMA toch besloten om de gehele

geregistreerde indicatie van ELX/TEZ/IVA uit te breiden voor kinderen van 2 t/m 5 jaar en niet alleen voor kinderen met een F/F of een F/MF mutatie^[6]. Dit omdat de zweetchloridedaling gelijk was tussen patiënten vanaf 12 jaar en kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F of een F/MF mutatie^[6]. Dit wordt ook ondersteund door eerdere onderzoeken van LUM/IVA en IVA die lieten zien dat de zweetchlorideverlaging bij volwassenen en kinderen ongeveer gelijk is^[6].

ELX/TEZ/IVA wordt door kinderen van 2 t/m 5 jaar goed verdragen en de bijwerkingen zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard^[6]. De ongunstige effecten van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met een F/F mutatie of F/MF mutatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen^[6].

1.4 Conclusie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een meerwaarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), ivacaftor (Kalydeco®) en/of standaard symptomatische behandeling voor de behandeling van kinderen van 2 t/m 5 jaar met cystische fibrose die ten minste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

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

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 een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. 2021.
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 tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen. 2022.
3. ZIN. GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden. 2022. Geraadpleegd op 08-07-2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/20/gvs-adviselexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-nadere-voorwaarden>.
4. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. 2008.
5. NVALT, NVK and NCFs. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020. Geraadpleegd op 08-07-2024 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_-_cf.html.
6. EMA. Kaftrio-H-C-005269-X-0033 : EPAR - Assessment report - Variation. 2024. Geraadpleegd op 05-07-2024 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. ZIN. GVS-advies lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) uitbreiding bijlage 2 voorwaarde voor toepassing bij kinderen van 2 t/m 5 jaar. 2019. Geraadpleegd op 08-07-2024 via

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/04/30/gvs-advies-lumacaftor-ivacaftor-orkambi>.

8. ZIN. GVS-advies ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding bijlage 2-voorwaarden. 2021. Geraadpleegd op 08-07-2024 via

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/25/gvs-advies-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-bijlage-2>.

9. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 59-67.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 november 2024

Onze referentie

2024024787

Bijlage 2: budgetimpactanalyse (BIA)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

1.1 Inleiding

In deze bijlage worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden op bijlage 2 van het GVS worden uitgebreid voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1.1 Geregistreerde indicatie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) tabletten zijn geïndiceerd in een combinatieschema met IVA voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-gen hebben.^[1] Voor deze indicatie wordt de behandeling reeds vergoed.^[1]

Recent is er ook een ELX/TEZ/IVA-granulaat beschikbaar gekomen, wat bedoeld is voor kinderen jonger dan 6 jaar. ELX/TEZ/IVA-granulaat is geïndiceerd in een combinatieschema met IVA voor de behandeling van CF bij pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar die ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben.^[1] In dit rapport wordt de budgetimpact van ELX/TEZ/IVA-granulaat, in combinatie met IVA voor deze pediatrische patiëntengroep beoordeeld. Het betreft hier dus een indicatieuitbreiding van een middel wat reeds is opgenomen in het GVS.

1.2 Aantal patiënten

Op basis van cijfers van de Nederlandse Cystische Fibrose Stichting (NCFS) waren er in 2021 ongeveer 168 patiënten van 0 t/m 5 jaar met CF.^[2] De registratiehouder heeft bij NCFS opgevraagd hoeveel patiënten van 2 t/m 5 jaar oud een van de eerdergenoemde mutaties heeft. Deze gegevens zijn weergegeven in **tabel 1**. In deze BIA wordt aangenomen dat het aantal patiënten per jaar stabiel blijft. Het aantal patiënten dat de leeftijd van 2 jaar bereikt is in deze berekening dus even groot als het aantal patiënten dat de leeftijd van 6 jaar bereikt.

Tabel 1: Overzicht van het aantal patiënten van 2 t/m 5 jaar oud per genotype en de behandelopties

Aantal patiënten	Huidige behandeling
F/F	Best ondersteunende zorg + LUM/IVA (Orkambi®)
F/MF	Best ondersteunende zorg

F/gating	2	Best ondersteunende zorg + IVA (Kalydeco®)
F/RF	6	Best ondersteunende zorg
F/niet gekarakteriseerd	6	Best ondersteunende zorg
Totaal	107	

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

F/F: homozygote F508del-mutatie

F/MF: een heterozygote F508del-mutatie in combinatie met een minimale functie mutatie

F/gating: een heterozygote F508del-mutatie in combinatie met een *gating*-mutatie

F/RF: een heterozygote F508del-mutatie in combinatie met een residuele functie mutatie

De behandeling met de beschikbare effectieve geneesmiddelen dient idealiter op een zo jong mogelijke leeftijd ingezet te worden omdat hiermee het progressieve optreden van irreversibele schade aan de longen, en daarmee de kans op ernstige complicaties op de lange termijn, zo veel mogelijk voorkomen kan worden. Het Zorginstituut verwacht daarom een marktpenetratie van 100% voor de voorliggende indicatie-uitbreiding (kinderen van 2 t/m 5 jaar oud). Dit is in lijn met de eerdere beoordelingen van indicatieuitbreidingen van deze behandeling.^[3, 4] In **tabel 1** staat een overzicht van de huidige beschikbare behandelingen weergegeven.

1.2.1 Toekomstige indicatieuitbreidingen naar andere leeftijden

Er wordt momenteel ook onderzoek gedaan naar de inzet van ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA bij kinderen van 12 t/m 24 maanden met dezelfde genotypes als in de voorliggende vergoedingsaanvraag.^[5] Uitgaande van de NCFS-gegevens van 2021, zullen dit mogelijk ongeveer 22 patiënten zijn. In 2021 waren er namelijk 168 CF-patiënten. Daarvan heeft 90% een F508del-mutatie (n=151). Van deze 151 patiënten zijn 107 patiënten 2 jaar en ouder dus dat betekent dat er 44 patiënten met een F508del mutatie jonger zijn dan 2 jaar. Wanneer wordt aangenomen dat de verdeling 0-jarigen en 1-jarigen 50%:50% is, dan zullen er ongeveer 22 patiënten met een F508del-mutatie en een leeftijd van 12-24 maanden zijn. Dit aantal wordt echter niet meegenomen in deze BIA.

1.3 Kosten per patiënt per jaar

Aangezien patiënten, met of zonder gebruik van een CFTR-modulator, gebruik maken van best ondersteunende zorg, worden deze kosten niet meegenomen in deze BIA. Deze kosten zouden namelijk tegen elkaar weggestreept worden in de berekening.

Alle CFTR-modulatoren in deze BIA zijn van dezelfde registratiehouder: Vertex Pharmaceuticals. VWS heeft voor alle middelen al eens prijsonderhandelingen uitgevoerd. De onderhandelde prijzen zijn echter geheim. In deze BIA wordt daarom uitgegaan van de lijstprijzen.

Voor alle CFTR-modulatoren wordt een levenslange behandelduur aangenomen en 100% therapietrouw.

1.3.1 ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA

Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar oud zullen er sachets granulaat beschikbaar komen in twee verschillende sterktes, namelijk: 60mg/40mg/80mg en

75mg/50mg/100mg (respectievelijk ELX/TEZ/IVA). De apotheekinkoopprijs (AIP) van 28 sachets, ongeacht de sterkte, kost volgens de registratiehouder €8.812,45. De AIP van één sachet bedraagt dus €213,73.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Voor het gebruik van IVA in combinatie met ELX/TEZ/IVA voor kinderen van 2 t/m 5 jaar, zullen twee verschillende sachets beschikbaar zijn: met 59,5 mg of 75 mg granulaat. De registratiehouder geeft aan dat ook hierbij geldt dat de AIP voor beide sterktes gelijk is. De AIP van IVA om in combinatie met ELX/TEZ/IVA te gebruiken bedraagt 4.915,54 per 28 stuks. Daarmee komt de AIP van één sachet uit op €175,56.

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Patiënten dienen iedere ochtend één sachet ELX/TEZ/IVA in te nemen en iedere avond één sachet IVA. ^[1] Bij 100% therapietrouw bedragen de kosten van ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA €178.954,16 per patiënt per jaar. De registratiehouder geeft aan dat de therapietrouw in de praktijk lager ligt, namelijk 88%. Hier is echter geen bron voor aangeleverd. Ervan uitgaande dat ouders/verzorgers zeer therapietrouw zijn in het geven van deze behandeling aan hun kind, gaat Zorginstituut uit van een therapietrouw van 100%.

1.3.2 IVA monotherapie

Zoals in **tabel 1** weergegeven, krijgen kinderen van 2 t/m 5 jaar met een heterozygote F508del-mutatie in combinatie met een *gating*-mutatie op dit moment IVA monotherapie voorgeschreven. Hierbij geldt dat zij twee sachets met 25 mg, 50 mg of 75 mg granulaat per dag in dienen te nemen. ^[6] De AIP van 56 sachets voor monotherapie bedraagt €11.000 (ongeacht de sterkte), wat neerkomt op €196,43 per sachet. De sachets dienen tweemaal daags ingenomen te worden. De kosten per patiënt per jaar bedragen hiermee €143.393.

1.3.3 LUM/IVA

Zoals in **tabel 1** weergegeven, krijgen kinderen van 2 t/m 5 jaar met een homozygote F508del-mutatie op dit moment LUM/IVA monotherapie voorgeschreven. Zij dienen één sachet (van 100 mg LUM +125 mg IVA of 150 mg LUM + 188 mg IVA) per 12 uur in te nemen. ^[7] Dit betekent dus 2 sachets per dag. De AIP van sachets die 100mg/125 mg bevatten bedraagt €9.803,57 per 56 stuks. Dit komt neer op een AIP van €175,06 per sachet. De sachets van 150mg/188mg hebben een AIP van €9.844,17 per 56 stuks. Dit komt neer op €175,79 per sachet. Om deze BIA niet overmatig complex te maken, wordt voor beide doseringen een AIP van €175,79 per sachet aangehouden. De kosten per patiënt per jaar bedragen hiermee €128.326.

Tabel 2: Kosten per patiënt per jaar per behandeling

	Kosten per patiënt per jaar
ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA	€178.954
IVA monotherapie	€143.393
LUM/IVA	€128.326

Er is gerekend met lijstprijzen. Kosten zijn afgerond op 0 decimalen.

1.4 Budgetimpact

In **tabel 3** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ELX/TEZ/IVA

in combinatie met IVA vergoed wordt voor kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF die ten minste een F508del-mutatie hebben in het CFTR-gen. In de tabel zijn alleen geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

De budgetimpact zal naar verwachting €9,2 miljoen per jaar bedragen. Dit bedrag zal constant blijven over de tijd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Tabel 3: Budgetimpact van uitbreiding van de nadere voorwaarden voor kinderen van 2 t/m 5 jaar oud

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA			
Aantal patiënten	107	107	107
Kosten	€19.148.095	€19.148.095	€19.148.095
Substitutie van IVA monotherapie			
Aantal patiënten	2	2	2
Kosten	€286.786	€286.786	€286.786
Substitutie van LUM/IVA			
Aantal patiënten	75	75	75
Kosten	€9.624.434	€9.624.434	€9.624.434
Aantal patiënten waarbij geen behandeling wordt gesubstitueerd	30	30	30
Budgetimpact	€9.236.875	€9.236.875	€9.236.875

1.5 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent het patiëntaantal, de marktpenetratie en therapietrouw, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar die ten minste een F508del mutatie hebben in het CFTR-gen, gepaard gaan met meerkosten van €9,2 miljoen per jaar ten laste van het farmaciebudget. Dit betreft echter een onderschatting, doordat is uitgegaan van lijstprijzen van de behandelingen die gesubstitueerd worden.

Naar verwachting zullen er 107 patiënten met deze indicatie per jaar gebruik maken van ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA. Op basis van de lijstprijs bedragen de kosten per patiënt per jaar €178.954. Bij 75 patiënten vindt er substitutie plaats van LUM/IVA; bij 2 patiënten vindt substitutie plaats van IVA monotherapie. De overige 30 patiënten maken momenteel nog geen gebruik van CFTR-modulatoren; bij deze patiënten zal er dan ook geen substitutie van een andere behandeling plaatsvinden.

Referenties

1. EMA. SmPC Kaftrio 2024.
2. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie (2022). Gegevens van mensen met taaislijmziekte in Nederland Rapport van het jaar 2021. Beschikbaar via: <https://ncfs.nl/wp->

content/uploads/2022/10/2210-CF-Registratie-rapport-2021.pdf.

3. Zorginstituut Nederland (2022). GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden. Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/20/gvs-advieselexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-nadere-voorwaarden>.

4. Zorginstituut Nederland (2022). GVS-advies uitbreiding bijlage 2-voorwaarden elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/22/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco>.

5. Clinicaltrials.gov (2024). Evaluation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis (CF) Participants 12 to Less Than 24 Months of Age. Beschikbaar via: [Study Details | Evaluation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor \(ELX/TEZ/IVA\) in Cystic Fibrosis \(CF\) Participants 12 to Less Than 24 Months of Age | ClinicalTrials.gov](#)

6. EMA. SmPC Kalydeco 2024.

7. EMA. SmPC Orkambi 2023.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 november 2024

Onze referentie

2024024787

Bijlage 3: beoordeling kosteneffectiviteit

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Inleiding

Op 26 juni j.l. heeft de registratiehouder van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (afgekort: ELX/TEZ/IVA, merknaam: Kaftrio®) en ivacaftor (afgekort: IVA, merknaam: Kalydeco®) een vergoedingsaanvraag ingediend voor uitbreiding van de nadere voorwaarden op bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) van deze middelen. Het betreft een indicatieuitbreiding van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA voor kinderen met cystische fibrose (CF) van 2 tot 6 jaar die ten minste één F508del-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR-)gen hebben. Uit de budgetimpactanalyse (BIA) die is opgesteld door het Zorginstituut blijkt dat de kosten per patiënt per jaar €186.573 bedragen en het macrokostenbeslag €19.963.312 per jaar voor deze indicatieuitbreiding. Op basis van deze uitkomsten en de grenswaarden die het Zorginstituut hanteert,^[1] dient er normaliter een farmaco-economische (FE-)beoordeling uitgevoerd te worden om te kijken of er wel of niet sprake is van een kosteneffectief geneesmiddel en om zo nodig een prijskorting te adviseren. Hieronder wordt toegelicht waarom het Zorginstituut bij deze uitbreiding van de nadere voorwaarden afziet van een uitgebreide FE-beoordeling van specifiek deze indicatieuitbreiding naar jongere kinderen.

Datum

4 november 2024

Onze referentie

2024024787

Historie

In april 2021 heeft het Zorginstituut de FE-analyse van ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA al beoordeeld voor de behandeling van CF-patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen (F/F) of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (F/MF).^[2] Aan de hand van deze beoordeling adviseerde het Zorginstituut de minister een prijsverlaging van ten minste 75% alvorens deze behandelcombinatie op te nemen in het GVS. In december 2021 is deze behandelcombinatie uiteindelijk opgenomen in het basispakket na prijsonderhandelingen. Later zijn de nadere voorwaarden voor vergoeding uitgebreid voor heterozygote patiënten F508del-mutaties plus een *gating* mutatie (F/G), een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF) en een (nog) onbekende CFTR-mutatie (F/N).^[3] Ook werd vergoeding uitgebreid zodat patiënten van 6 t/m 12 jaar oud met eerdergenoemde genotypes de behandeling konden krijgen.^[4] Voor deze indicatieuitbreidingen zijn destijds geen FE-beoordelingen uitgevoerd omdat de minister één prijsarrangement had afgesloten voor alle bovenstaande indicatieuitbreidingen op basis van de eerder genoemde FE-analyse. Aangezien ten tijde van de onderhandelingen nog niet bekend was dat er een indicatieuitbreiding aan zou komen voor kinderen van 2 t/m 5 jaar, is deze niet meegenomen in het prijsarrangement.

De voorliggende FE-analyse

De registratiehouder heeft een FE-analyse aangeleverd als onderdeel van het vergoedingsdossier voor de voorliggende vergoedingsaanvraag. Voor de vergelijkende behandeling wordt het volgende gemodelleerd voor de verschillende mutaties:

- F/F: lumacaftor/ivacaftor (afgekort: LUM/IVA, merknaam: Orkambi®) vanaf de leeftijd van 2 jaar en daarnaast een situatie waarin wordt vergeleken met best ondersteunende zorg (i.e. geen CFTR-modulator)
- F/MF: best ondersteunende zorg

- F/gating: IVA vanaf de leeftijd van 4 maanden en daarnaast een situatie waarin wordt vergeleken met best ondersteunende zorg (i.e. geen CFTR-modulator)
- F/RF: best ondersteunende zorg (i.e. geen CFTR-modulator)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

Het Zorginstituut is van mening dat de vergelijkende behandeling in de aangeleverde FE-analyse van de registratiehouder de huidige Nederlandse praktijk niet adequaat reflecteert. Patiënten switchen doorgaans van LUM/IVA en IVA monotherapie naar behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA nadat ze de leeftijd bereiken waarop ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA momenteel vergoed wordt (6 jaar). Dit blijkt uit cijfers van de GIPdatabank.^[5] Dit zou dus het uitgangspunt van de FE-analyse moeten zijn. In de aangeleverde FE-analyse van de registratiehouder is echter als uitgangspunt genomen dat deze patiënten niet switchen naar ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA, maar behandeld worden met best ondersteunende zorg, IVA of LUM/IVA gedurende de hele levensloop. Dit maakt de aangeleverde FE-analyse onbruikbaar voor dit vergoedingsvraagstuk.

Daarnaast constateert het Zorginstituut dat niet alle parameters die relevant zijn voor de FE-analyse, zijn verzameld bij patiënten van 2 t/m 5 jaar. Eén van de belangrijkste parameters, ppFEV1, kan namelijk niet betrouwbaar worden gemeten bij patiënten onder de 6 jaar. In het door de registratiehouder ingediende model zijn dan ook geen effecten met betrekking tot ppFEV1 gemodelleerd bij patiënten van 2 t/m 5 jaar. Pas bij patiënten vanaf 6 jaar worden er wel effecten gemodelleerd, wat gebaseerd is op data van patiënten van 6 jaar en ouder. Dit betekent dat de FE-analyse geen betrouwbare informatie geeft over de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel voor de patiënten met de leeftijd van 2 t/m 5 jaar.

Uit bovenstaande blijkt dat de aangeleverde FE-analyse niet volstaat om de kosteneffectiviteit van de voorliggende indicatieuitbreiding naar jongere kinderen betrouwbaar in kaart te brengen. Indien de vergelijkende behandeling in de FE-analyse wordt aangepast zodat de FE-analyse de Nederlandse praktijk beter reflecteert, blijft het tweede argument probleem rondom de ontbrekende parameters echter bestaan.

De aangeleverde FE-analyse van de registratiehouder suggereert, ondanks de genoemde problemen, dat ook de behandeling bij deze jongere patiënten niet kosteneffectief is ten opzichte van behandeling met best ondersteunende zorg, IVA of LUM/IVA, in lijn met de eerdere FE-analyse van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA bij oudere patiënten.

FE-analyse bij indicatieuitbreiding op basis van leeftijd

Het Zorginstituut heeft nog niet eerder een uitspraak gedaan over de kosteneffectiviteit van een geneesmiddel bij een indicatieuitbreiding naar jongere kinderen. Vanuit klinisch oogpunt is het in ieder geval wenselijk om patiënten zo vroeg mogelijk te behandelen met een CFTR-modulator, aangezien verdere longschade daarmee wordt voorkomen. Al aanwezige longschade kan niet hersteld worden door een CFTR-modulator.

Aangezien voor eerdere indicatieuitbreidingen van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA geen nieuwe FE-analyse werd uitgevoerd en op basis van de eerste FE-analyse reeds prijsafspraken konden worden gemaakt, en omdat een nieuwe FE-analyse

vanwege de genoemde problemen geen nieuwe inzichten over de kosteneffectiviteit bij patiënten van 2 t/m 5 jaar zal geven, wordt er door het Zorginstituut in deze casus afgezien van een uitgebreide FE-analyse.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Benodigde prijskorting

In het dossier uit 2021 bedroegen de kosten per patiënt per jaar €194.040, waarin uit werd gegaan van 88% therapietrouw.^[2] Met de prijskorting van tenminste 75% die voor de ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA werd geadviseerd, zouden de behandelkosten van patiënten van 12 jaar en ouder maximaal €48.510 per jaar bedragen.

Datum
4 november 2024

Onze referentie
2024024787

In de huidige BIA, voor kinderen van 2 tot 5 jaar, wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Het Zorginstituut vindt het namelijk aannemelijk dat ouders meer therapietrouw zijn bij het toedienen van medicatie bij hun zeer jonge kinderen dan volwassenen bij het innemen van medicatie voor zichzelf. Op basis hiervan bedragen de kosten per patiënt per jaar €186.573 (zie bijlage 2: BIA). Om net als bij het advies uit 2021 uit te komen op kosten per patiënt per jaar van maximaal €48.510, is er een prijskorting van tenminste 75% (afgerond) voor de sachets ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA nodig.

Conclusie

Het Zorginstituut is van mening dat de prijs van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA aanzienlijk is en uitbreiding van de bijlage-2 voorwaarden daardoor resulteert in een hoog macrokostenbeslag. Het Zorginstituut ziet echter af van het uitvoeren van een nieuwe FE-analyse voor de huidige indicatieuitbreiding op basis van leeftijd, vanwege de eerder genoemde redenen. In plaats daarvan baseert het Zorginstituut het advies over de kosteneffectiviteit ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA bij patiënten van 2 t/m 5 jaar op het eerder gegeven advies uit 2021 over ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA bij patiënten vanaf 12 jaar. Het Zorginstituut adviseerde toen een prijsreductie van ten minste 75%. Ook bij de huidige indicatieuitbreiding adviseert het Zorginstituut dus een prijsreductie van ten minste 75% van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA.

Referenties

1. Zorginstituut Nederland (2023). Overzicht dossiereisen bij geneesmiddelbeoordelingen. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/overzicht-dossiereisen-bij-geneesmiddelbeoordelingen>.
2. Zorginstituut Nederland (2021). GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/29/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco>.
3. Zorginstituut Nederland (2022). GVS-advies uitbreiding bijlage 2-voorwaarden elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/22/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco>.
4. Zorginstituut Nederland (2022). GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uitbreiding nadere

voorwaarden. from

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/20/gvs-advieselexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-nadere-voorwaarden>.

5. Zorginstituut Nederland (2024). GIPdatabank - Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code R07AX30 : Ivacaftor met lumacaftor in 2023. from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_d_00-totaal=B_01-basis&tabel_g_00-totaal=B_03-lftgesl&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=gebr&spec=&item=R07AX30.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 november 2024

Onze referentie

2024024787