



WAR CG notulen ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®)

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®), eerste bespreking

25 januari 2021

FT-rapport

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is de eerste combinatietherapie die is geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose. Het Zorginstituut heeft besloten om voor de beoordeling de indicatie van Kaftrio® op te splitsen in twee deelindicaties vanwege de verschillende vergelijkende behandelingen.

Voor de eerste beoordeling is Kaftrio® vergeleken met van tezacaftor/ivacaftor voor CF- patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie. Het Zorginstituut concludeert dat er bij CF- patiënten met een homozygote F508del mutatie vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval in de gerandomiseerde studie onzekerheid is over het klinisch relevante effect op het aantal pulmonaire exacerbaties. Aangezien er bewijs is dat de effectiviteit van Kaftrio® op lange termijn gelijk blijft, is besloten om niet af te waarden voor de te korte studieduur. De concepteindconclusie van deze beoordeling is dat Kaftrio® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de tezacaftor/ivacaftor bij CF- patiënten met een homozygote F508del mutatie.

Voor de tweede beoordeling is Kaftrio® vergeleken met van tezacaftor/ivacaftor voor CF- patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. In deze tweede beoordeling concludeert het Zorginstituut dat Kaftrio® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaard symptomatische behandeling.

Het Zorginstituut heeft bij zowel de CF- patiënten met een homozygote F508del mutatie als bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie geconcludeerd dat er onzekerheid is van het effect na 40 of 48 weken behandeling. De therapie moet daarom gemonitord worden aan de hand van de start- en stopcriteria van de NVALT, NVK en NCFS. Voor beide patiëntengroepen zijn er data uit de tweede interim analyse van de open-label studie, door het niet includeren van een controlegroep in deze studie blijft er echter enige onzekerheid over het effect van Kaftrio® vergeleken met tezacaftor/ivacaftor of placebo.

Referenten

- De referent kan zich op basis van de genoemde argumenten vinden in de keuze om dat lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) niet mee te nemen als vergelijkende behandeling bij CF- patiënten met een homozygote F508del mutatie. Aangeraden wordt de formulering hierover in het rapport aan te passen en deze uit te

breiden met de eerdere conclusie van gelijke waarde ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor.

- Opgemerkt wordt dat beide behandelingen in Nederland gangbaar zijn. De referent merkt op dat belangrijk is om hierbij te kijken naar het aantal patiënten dat tezacaftor/ivacaftor of lumacaftor/ivacaftor gebruikt. Mocht lumacaftor/ivacaftor het meest toegepaste geneesmiddel zijn, dan is het niet logisch om de indirecte vergelijking met lumacaftor/ivacaftor achterwege te laten.
- De referenten zijn akkoord met de GRADE-rapportage van de uitkomsten en met de concepteindconclusies.
- Ingebracht wordt dat meerdere GRADE-conclusies lastig zijn geformuleerd. Voorgesteld wordt de tekst aan te passen voor effecten op de longfunctie in plaats van morbiditeit. Verder moet eerst een grens voor klinische relevantie worden vastgesteld (pagina 25). Daarnaast merkt de referent op dat het onduidelijk is waarop de status van bewijs van hoge kwaliteit is gebaseerd (pagina 27) en dat het vreemd is om een hoge kwaliteit van bewijs toe te kennen op basis van een ongepubliceerde studie.
- Een referent twijfelt aan de concepteindconclusies van het rapport voor patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie wanneer niet verhelderd wordt dat het gaat om mutaties waarbij in onderzoek is vastgesteld dat zij niet reageren op tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor. Nu lijkt het of patiënten eerst een behandeling met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor hebben geprobeerd voordat zij in aanmerking kwamen om deel te nemen aan de studie.
- In het rapport lijken de nummers van de studies (102 en 103) en homozygote en heterozygote mutaties te zijn verwisseld.
- In overweging wordt gegeven bij de conclusie op pagina 28 te spreken over een aanhoudend effect van 28-40 weken of tot 40 weken.
- Op pagina 34 ontbreekt het kopje heterozygote mutatie.
- In het voorstel voor de adviestekst in het farmacotherapeutisch kompas ontbreken de symptomen die zijn gescoord op de CFTR-vragenlijst, de gevonden hoge kwaliteit van bewijs en het mogelijk klinisch relevante effect op het aantal pulmonaire exacerbaties.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021019454

Discussie

Voorgesteld wordt de Forest plot weg te laten uit het rapport.

BIA

Naar verwachting zullen in totaal 760 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Kaftrio®. Naar verwachting zijn er 579 patiënten met een homozygote F508 mutatie die in aanmerking komen voor de triple therapie. Deze patiënten worden op dit moment behandeld met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) of lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). Naar verwachting zijn er 224 patiënten met een heterozygote F508 mutatie plus een minimale functie mutatie die in aanmerking komen voor de triple therapie. Voor deze groep is op dit moment geen andere behandeling beschikbaar dan standaard symptomatische zorg. De kosten bedragen bij 100% therapietrouw per patiënt € 220.500. Bij de in de BIA genoemde 88% therapietrouw is dit € 194.040. De totale geneesmiddelenkosten voor Kaftrio® worden geschat op € 147,5 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact geschat op € 66,9 miljoen in jaar 3.

Referenten

- De referent noemt de BIA overzichtelijk.
- Hoe wordt in een BIA omgegaan met therapietrouw en therapieontrouw?
- Voorgesteld wordt een bedrag te koppelen aan het off-label gebruik voor kinderen.
- De BIA heeft een hoog hypothetisch karakter omdat de prijzen waarmee wordt vergeleken niet de echte prijzen zijn.

De beoordelaar wijst op de specificatie van de therapietrouw in de concepteindconclusie.

FE-rapport

Homozygote F508del-mutatie (F/F)

De fabrikant rapporteert een ICER van € 210.695 per QALY ten opzichte van de standaardbehandeling (tezacaftor/ivacaftor). De totale gemiddelde gezondheidswinst is 5,98 QALY per patiënt ten opzichte van de standaardbehandeling. De behandeling met Kaftrio® bij cystische fibrose patiënten van 12 jaar of ouder met een homozygote F508del mutatie is bij de geldende referentiewaarde van € 50.000 per QALY niet kosteneffectief.

Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)

De fabrikant rapporteert een ICER van € 283.991 per QALY ten opzichte van de standaard symptomatische behandeling. De behandeling met Kaftrio® bij cystische fibrose patiënten van 12 jaar of ouder met een heterozygote F508del mutatie en een mutatie met een minimale functie is bij de geldende referentiewaarde van € 80.000 per QALY niet kosteneffectief.

Gewogen gemiddelde homozygote F508del-mutatie (F/F) Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)

De fabrikant rapporteert een ICER van € 240.039 per QALY ten opzichte van de standaardbehandeling (tezacaftor/ivacaftor of standaard

symptomatische behandeling). De behandeling met Kaftrio® bij cystische fibrose-patiënten van 12 jaar of ouder is bij de geldende referentiewaarde van € 80.000 per QALY niet kosteneffectief.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021019454

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Kaftrio® voornamelijk van onvoldoende methodologische kwaliteit is vooral vanwege kritiekpunten op de inputgegevens. De beoordelaar merkt op dat het FE-rapport is aangepast na een opmerking van een referent betreffende de cijfers in de scenarioanalyses.

Referenten

- Het model is verbeterd ten opzichte van de eerdere beoordelingen op het punt van de sterfte.
- De vergelijking die wordt gemaakt voor de homozygote patiëntengroep lijkt logisch, echter de zorg zelf is niet kosteneffectief. Voorgesteld wordt ook de cijfers voor standaard symptomatische behandeling te vragen aan de fabrikant met het oog op de juiste vergelijking en informatie voor de onderhandeling.
- Vraagtekens worden geplaatst bij de gekozen utiliteiten, het gebruik van therapietrouw na de observatieduur uit de studies en de effectiviteit op de exacerbaties. De fabrikant moet duidelijk maken hoe men daarmee omgaat.
- Voorgesteld wordt voor kenmerken als longfunctie, leeftijd, aantal exacerbaties en diabetes gebruik te maken van het Nederlandse register.
- De modelstructuur moet dienend zijn en geen beperking om mee te nemen in de vergelijkende studie.
- De referent kan zich vinden in de manier waarop de ITC is uitgevoerd.
- Een geschikte referentiewaarde voor een gewogen ICER van de gewogen gemiddelde patiëntenpopulatie is een irrelevante vraag. Er zijn twee groepen en voor elke groep moet afzonderlijk een FE-analyse worden uitgevoerd. De vraag om uitsplitsing van scenarioanalyses is terecht.
- Het gewogen gemiddelde vertroebelt de scenarioanalyses, deze zeggen niet zoveel.
- Akkoord met de concepteindconclusies.
- Eens met de discussiepunten in het FE-rapport, de prioriteit is echter niet handig. De belangrijkste vragen raken wellicht ondergesneeuwd.
- Therapietrouw en kwaliteit van leven zijn twee van de belangrijkste parameters voor de discussiepunten.
- Mogelijk is er sprake van een dubbeltelling ten aanzien van longfunctie en verhoging van utiliteit.
- Eens met de conclusie dat de analyse van onvoldoende methodische kwaliteit is en dat de ICER ongunstig is.

Discussie

- Het Zorginstituut beaamt dat er sprake is van beoordeling van twee groepen waarvoor de kosteneffectiviteit kan worden bepaald.

- Zijn de start- en stopcriteria in het FT-rapport hetzelfde als therapietrouw in het FE-rapport? Hoe worden deze middelen op dit moment toegepast in Nederland? Lijkt dit op de manier waarop het is meegenomen in de onderzoeken waarop de therapietrouw wordt gebaseerd? In overweging wordt gegeven dit nader uit te zoeken.
- Waarom worden hier de twee vergelijkende behandelingen gebundeld? Geadviseerd wordt in een economisch model aan te sluiten bij een daadwerkelijke beslissing. De patiënt heeft hier de keuze uit drie behandelopties.
- Bij de longfunctie is er ook sprake van een vreemde middeling. Het is een goed idee om in een scenario afzonderlijk een vergelijking te maken tussen Kaftrio® ten opzichte van elk van de duo-therapieën en standaard symptomatische behandeling.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021019454

De beoordelaar geeft aan dat een effect van longtransplantatie zorgt voor een hogere utiliteit in de vergelijkende behandeling en daarmee een slechtere kosteneffectiviteit. Een scenario daarvoor is een goed idee. Het middelen is gedaan om in lijn te zijn met het FT-rapport, het voorgestelde scenario komt overeen met scenario 25 in het rapport.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®), tweede bespreking

22 februari 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021019454

FT-rapport

Tweede bespreking van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. Bij de eerste bespreking van het FT-rapport is geconcludeerd dat bij de behandeling van CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie ELX/TEZ/IVA therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor bij een behandelduur tot 40 weken. Ook is geconcludeerd dat bij patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie ELX/TEZ/IVA een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling bij een behandelduur van 48 weken.

Alle partijen hebben inhoudelijk gereageerd op het FT-rapport, zij waren het in principe eens met de concepteindconclusie. Alleen de fabrikant en de beroepsgroep hadden inhoudelijk commentaar op het FT-rapport. De registratiehouder en de beroepsgroep waren het beiden niet eens met de conclusie dat er onzekerheid is over het effect van ELX/TEZ/IVA op het aantal pulmonaire exacerbaties bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. De beroepsgroep gaf hierbij aan dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA gelijk is tussen beide patiëntengroepen en dat daarom de conclusies van de heterozygote patiëntengroep ook gelden voor de homozygote patiëntengroep. Het Zorginstituut is van mening dat de vergelijkende behandeling tussen beide patiëntengroepen afwijkt en dat daarom ook de conclusies niet een-op-een te vertalen zijn. Daarnaast komt deze onzekerheid in de GRADE-conclusie vooral door het brede betrouwbaarheidsinterval van de gepubliceerde 103 studie. Het Zorginstituut heeft in de totale afweging wel de gegevens uit een ongepubliceerde RCT meegenomen waarin er een klinisch relevante vermindering werd gezien van het aantal pulmonaire exacerbaties.

De fabrikant draagt als aanvullend bewijs voor het effect op de pulmonaire exacerbaties een recent observationeel onderzoek aan, waarin is te zien dat na registratie van ELX/TEZ/IVA in de Verenigde Staten het aantal pulmonaire exacerbaties van de totale populatie CF-patiënten daalt. Het Zorginstituut neemt deze gegevens voor kennisgeving aan en zal onderzoek niet opnemen in het FT-rapport. Daarnaast draagt de beroepsgroep aan dat de zweetchlorideconcentratie een relevante uitkomstmaat is die zou moeten worden meegenomen in het FT-rapport. Het Zorginstituut hanteert op dit moment de CHMP-richtlijn waarin de zweetchlorideconcentratie nog niet is opgenomen als relevante uitkomstmaat. Ook is nog niet bekend wat de klinische relevantiegrenzen van deze uitkomstmaat zijn. Het toevoegen van deze uitkomstmaat zal ook geen effect hebben op de huidige concepteindconclusie. Het Zorginstituut neemt deze informatie voor kennisgeving aan en zal bij toekomstige beoordelingen van CFTR-modulatoren bij kinderen bepalen of de zweetchlorideconcentratie als uitkomstmaat voor deze patiëntengroep

mogelijk wel relevant is.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021019454

Referenten

- Een referent noemt de zweetchloridetest een interessant concept. Het is een interessante marker om gepast gebruik te bevorderen, effecten worden hiermee snel duidelijk. Jammer dat de test buiten beschouwing wordt gelaten.
- Een referent kan zich vinden in de aanpassingen van het FT-rapport, de antwoordbrieven aan de consultatiepartijen en het aangepaste FK-advies.

BIA

De BIA is niet veel veranderd ten opzichte van de vorige versie. Naar verwachting zullen in totaal 806 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. De totale budgetimpact wordt hoger en komt uit op € 69,4 miljoen in jaar drie. Tijdens de consultatieronden hebben de fabrikant en de patiëntenvereniging gereageerd op de BIA. Er was geen inhoudelijk commentaar.

Referenten

De referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen van het BIA-rapport en in de antwoordbrieven aan de consultatiepartijen.

FE-rapport

Het Zorginstituut concludeert in concept dat de nieuwe versie van het FE-onderzoek van voldoende methodologische kwaliteit is. Wanneer voor homozygote patiënten wordt uitgegaan van een deterministische ICER van € 210.695/QALY dan zou de prijs met ongeveer 30% moeten dalen om uit te komen onder de referentiewaarde van € 50.000 per QALY. Wanneer voor de CF F/MF-patiënten wordt uitgegaan van een deterministische ICER van € 283.991/QALY dan zou de prijs met ongeveer 70% moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY uit te komen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

Tijdens de consultatieronden hebben de fabrikant en de beroepsvereniging inhoudelijk gereageerd op het FE-rapport. De beroepsvereniging is van mening dat de geschatte kostenbesparing te conservatief is en dat er meer besparingen zijn. De fabrikant heeft inhoudelijk commentaar op alle discussiepunten gegeven en heeft zes nieuwe scenarioanalyses toegevoegd. Een groot deel van de discussiepunten vervalt hierdoor.

Het Zorginstituut gaat vooralsnog niet mee in de redenering van de fabrikant betreffende het effect op exacerbaties. Verder blijven kritiekpunten bestaan inzake de modelstructuur en de behandeling specifieke utiliteiten. De base case analyse van het model is niet veranderd. Het Zorginstituut heeft op suggestie van de WAR gevraagd om een scenario voor de CF F/F- patiënten waarin niet TEZ/IVA, maar standaard symptomatische zorg de vergelijkende behandeling is. De

fabrikant is van mening dat dit niet correct is en voert een dergelijke analyse om die reden niet uit. Het Zorginstituut heeft deze analyse zelf uitgevoerd en als scenario toegevoegd. ZIN is van mening dat de analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van triple therapie voornamelijk van onvoldoende methodologische kwaliteit is vooral vanwege kritiekpunten op de inputgegevens. De beoordelaar merkt op dat het FE-rapport is aangepast.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021019454

Referenten

- In grote lijnen gaan de referenten akkoord met de aanpassingen.
- De fabrikant baseert zich op de mening van één arts, dit wordt soms als enige onderbouwing opgevoerd voor het uitvoeren van een scenario. Wetenschappelijk gezien maakt dit geen sterke indruk.
- De fabrikant veel gedaan om de analyse te verbeteren, een aantal kritiekpunten staat echter nog overeind.
- Bij de utiliteiten is sprake van een dubbele redenering. De utiliteit die tijdens het onderzoek is verzameld voor het klinische bewijs heeft onvoldoende follow-up. Deze wordt vervolgens wel gebruikt om een verschil in utiliteiten te schetsen tussen twee behandelarmen.
- Benadrukt kan worden dat de therapietrouw grote impact heeft op de kosteneffectiviteit.
- Een kostendaling wordt ingevoerd en de effectiviteit wordt optimaal gehouden
- Het scenario van ZIN is een slimme toevoeging.
- Het extra scenario lijkt heel goed en kan ook een impact hebben op de BIA.
- De nummering van de figuren en de beschrijving zijn aandachtspunten.
- De disutiliteiten zijn niet goed te volgen.
- Een goede onderbouwing ontbreekt bij het verschil van inzicht over de utiliteit van 0,8.
- In de tabellen 26 en 27 gaan de QALY's met 0,1 en 0,5 omhoog, verwacht mag worden dat het verschil in QALY's omlaaggaat en minder gezondheidswinst oplevert. Het lijkt alsof de toepassing voor de hele duur is en niet voor 30 dagen.

Discussie

- Het Zorginstituut plaatst vraagtekens bij een fabrikant die zich baseert op de mening van één klinische expert. In het rapport kan wellicht vaker worden vermeld dat het de mening van één expert betreft.
- Opgemerkt wordt dat het vaker gebeurt dat een dergelijke superexpert meerdere petten heeft. Het betreft een expert opinie, per definitie een lage graad van bewijs, dit kan als zodanig worden vastgesteld in het rapport.
- Wat vinden de referenten ervan nog een extra scenario toe te voegen waarbij de utiliteiten op nul worden gezet?
- De referenten tonen zich voorstander van het toevoegen van een dergelijk scenario, de dubbeltelling blijft echter een probleem.

- De beoordelaar kijkt de nummering en de disutiliteiten na.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021019454