



WAR CG notulen ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor met ivacaftor (Kaftrio® + Kalydeco®)

**ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor met ivacaftor (Kaftrio® + Kalydeco®),
eerste bespreking**

17 januari 2022

FT-rapport

ZIN leidt het FT-rapport in. Vragen aan de WAR zijn:

1. Wat vind u van de aanname dat ELX/TEZ/IVA in principe voor alle subgroepen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo?
2. Ziet u het als een probleem dat er voor de pulmonaire exacerbaties bij CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie enkel gepoolde data beschikbaar zijn? Kunt u zich vinden in de GRADE aanpak en conclusies die aan de onzekerheden hieromtrent worden verbonden?
3. Vindt u dat voor de CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie voldoende onderbouwd is dat de effecten op de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore ook op de lange termijn zullen aanhouden?
4. Kunt u zich vinden in de conclusie van een gelijke waarde van ELX/TEZ/IVA versus TEZ/IVA voor CF-patiënten met een F/RF mutatie?
5. Hoe denkt u over de zweetchlorideconcentratie als uitkomstmaat? Kunt u zich vinden in de conclusie van het Zorginstituut dat op dit moment nog onvoldoende is aangetoond wat het effect van het verlagen van zweetchlorideconcentratie is op het ziektebeloop, de mortaliteit en morbiditeit?
6. Kunt u zich vinden in de (GRADE) rapportage van de uitkomsten?
7. Kunt u zich vinden in de concept eindconclusies?

WAR-leden:

- Dit agendapunt is in feite een combinatie van drie dossiers, die hier als één rapport wordt behandeld. Het is een complex dossier, waarvoor complimenten.
- Voorgesteld wordt om op pagina 8 (regel 33) te verduidelijken dat er een vergelijking is gemaakt met een mutatie met 'minimal function'.
- Een volgende tekstuele suggestie is om regel 46 (Er was enkel een studie beschikbaar voor heterozygote patiënten met een F508del mutatie) wat naar boven te verplaatsen om de samenvatting wat logischer op te bouwen. De conclusie verandert hiermee overigens niet.
- N.a.v. pagina 13 en 15 is het voorstel om ook de percentages en de aantallen van de F/F en F/MF groep te noemen.
- Op pagina 29 (regel 40, Gradeconclusies) gaat het onder het tweede gedachtestreepje niet over de F/F mutatie maar over de F/G mutatie.
- In het voorstel wordt systematisch voor alle subgroepen uitgelegd waarom er meerwaarde of gelijke waarde is. Een uitspraak hierover voor de placebo's (zie vraag 1 van het ZIN) heeft wat dit commissielid betreft weinig toegevoegde waarde. ZIN geeft aan dat

vraag 1 met name bedoeld was als controle vraag voor de stelling dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om meerwaarde voor alle groepen te kunnen onderbouwen.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022032023

- De vragen 2 t/m 7 worden door de eerste referent bevestigend (met ja) beantwoord.
- De tweede referent is het eens met de hierboven gemaakte suggesties en vult deze aan met zijn eigen opmerkingen.
- N.a.v. pagina 15 (regel 20: 'dit houdt in dat CF-patiënten met een F/RF mutatie een langzamere achteruitgang in hun longfunctie hebben dan CF-patiënten met een F/G mutatie') is de referent benieuwd hoeveel langzamer dit is en of dit reden zou moeten zijn om voor die groep de klinische relevantiegrens van 2,5% over 6 maanden, wat aan te passen.
- De referent wijst op 'pagina 20 van 64, in tabel 3). Hier staat dat de follow up minimaal 6 maanden moet zijn. De referent stelt voor om hier toe te voegen dat het gaat om de follow up van de RCT en niet van de RCT met de extensie.
- N.a.v. pagina 21, regel 5 waar staat dat geen klinische relevantiegrens is vastgesteld voor de pulmonale exacerbaties, vraagt de referent wat de reden daarvoor was.
- De referent wijst op pagina 25, regel 24 (op dit moment is de extensiestudie nog niet volledig afgerond. Er is wel 25 gepubliceerde data van de tweede interim-analyse na 24 weken). De referent merkt hierbij op dat de beoordeling plaats moet vinden op basis van data over 24 weken van een extensie die 96 weken duurt ofwel op onvolledige data. De suggestie is om dit aan de fabrikant terug te geven.
- Op pagina 28 is te lezen dat er voor de F/RF mutatie geen klinisch relevant effect is. Dat is met name gebaseerd op de data na vier weken. De referent vraagt zich af of dat redelijk is.
- Op pagina 31, regel 50 staat dat een slechtere longfunctie waarschijnlijk gepaard gaat met meer pulmonaire exacerbaties. De referent stelt voor om daar een referentie aan toe te voegen ter onderbouwing.
- Pagina 33, regel 40 (Echter blijft het onduidelijk of tezacaftor bij deze patiënten een effect heeft en of CF-patiënten met een F/G mutatie dus niet beter behandeld kunnen worden met een combinatietherapie elexacaftor en ivacaftor in plaats van de triple therapie). De referent stelt voor om hier iets toe te voegen over het feit dat tezacaftor mogelijk overbodig is.
- In de GRADE evidence profielen is het voorstel om voor de inconsistentie 'niet ernstig' te wijzigen in 'niet van toepassing' aangezien er maar één RCT is. Verder stelt de referent voor om niet (met een punt) af te waarden omdat het hier een surrogaat eindpunt betreft. Dit is immers eerder als cruciaal eindpunt is benoemd.
- De (tekstuele) op- en aanmerkingen worden door de referent gedeeld met het ZIN.
- Ook deze referent kan de gestelde vragen positief beantwoorden, behoudens de vraag over de therapeutische gelijke waarde voor patiënten met een F/RF mutatie. Hoewel de gevolgde redenering formeel juist is, heeft de referent hier enige twijfel. Misschien is de

redentatie die bij deze mutatie gevolgd is, iets te streng en zou toch meerwaarde moeten worden toegekend. Het eerste commissielid heeft nog een aanvulling n.a.v. pagina 30 (regel 10 – 13: 'ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op het verbeteren van de longfunctie bij CF-patiënten met F/N mutatie gedurende een periode van 120 weken'). Dit commissielid is van mening dat het plausibel is dat er na 120 weken nog steeds sprake zal zijn van een klinisch relevant effect. Om die reden zou de waardering te streng zijn en minder goed passen bij de uiteindelijke conclusie. Voorstel is de afwaardering voor de F/N groep voor de longfunctie wat af te zwakken. De overige commissieleden onderschrijven dit voorstel.

- De andere referent is het wel eens met de gevolgde redenering en de conclusie van een therapeutische gelijke waarde voor de CF-patiënten met een F/RF mutatie.
- De WAR stelt daarom voor om de fabrikant nogmaals te vragen om de data voor pulmonaire exacerbaties per subgroep. ZIN onderschrijft dat voorstel.

BIA

Opwerking vooraf is dat voor deze indicatie geen FE-analyse is uitgevoerd omdat het ministerie van VWS reeds prijsonderhandelingen heeft gedaan voor deze en alle toekomstige indicaties van Kaftrio.

ZIN leidt vervolgens de BIA in. Vraag aan de WAR is of de commissie zich kan vinden in de aannames.

WAR-leden:

- Er is reeds contact geweest per e-mail. In grote lijnen kan de WAR zich vinden in de berekeningen.
- Gevraagd wordt om een toelichting bij de opmerking in de conclusie 'daarnaast is de daadwerkelijke budgetimpact groter vanwege een lagere, vertrouwelijke prijs van de te substitueren behandeling'. ZIN geeft aan dat het onbekend is welke kant het op gaat en past de tekst aan.
- Een commissielid doet de suggestie om richting VWS voor te stellen dat de BIA niet leidt tot een rapport op schrift, maar tot een Excel-bestand waarin ze zelf de prijs kunnen invullen.

De commissie heeft geen verdere vragen.

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor met ivacaftor (Kaftrio® + Kalydeco®), tweede bespreking

14 februari 2022

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022032023

FT-rapport

Tijdens de consultatieronde is hierop gereageerd. Alle partijen waren het eens met de conclusies wat betreft de CF-patiënten met de F/G-mutatie en de F/N-mutatie.

De registratiehouder, de patiëntenvereniging en de beroepsgroep waren het niet eens met de conclusie over de gelijke waarde voor patiënten met de F/RF-mutatie. Zij vonden dat voldoende was aangetoond dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ook bij deze patiëntengroep een meerwaarde heeft ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.

Ook waren deze drie partijen het niet eens met de klinische relevantiegrens van de longfunctie die voor deze patiëntengroep werd gehanteerd. Omdat deze patiënten ouder waren, is de aanname van de beroepsgroep dat hier meer sprake is van irreversibele longschade en daardoor minder longfunctieverbetering bereikt kon worden. Alhoewel de patiëntengroep in de studie inderdaad ouder was, kon het ZIN aan de hand van de studiegegevens niet beoordelen of er ook sprake was van meer irreversibele longschade ten opzichte van de patiënten met een F/G mutatie.

De registratiehouder en de beroepsgroep zien graag dat de zweetchlorideconcentratie de beoordeling wordt toegevoegd als cruciale uitkomstmaat. Volgens het ZIN is onvoldoende bekend in hoeverre de zweetchlorideconcentratie een voorspellende uitkomstmaat is voor de mortaliteit.

Door de registratiehouder zijn aanvullende data aangeleverd. Op basis van deze data kan meer zekerheid bereikt worden wat betreft het effect in de algehele studiebevolking en de relevantie voor de patiënten met de F/RF-mutatie.

Het ZIN heeft de hierboven genoemde conclusie over *gelijke waarde* gewijzigd in *meerwaarde*.

Vraag aan de WAR: kunt u zich vinden in de aanpassingen in het FT-rapport, in de aangepaste conclusie voor de CF-patiënten met de F/RF-mutatie, en in de antwoordbrieven?

WAR-leden:

- Het is een goed rapport.
- De aandachtspunten uit de vorige WAR vergadering zijn goed verwerkt.
- Er is meerwaarde voor de subgroep F/RF. Het bewijs blijft wel wat dun. Vorige keer is de suggestie gedaan voor de F/RF-groep, waarbij een milder verloop is, een andere relevantiegrens te kiezen. Het verschil is 1,01% resp. 1,38% voor de verschillende subgroepen; cumulatief bekeken maakt dat zeker verschil.
- Er zijn geen andere richtlijnen of publicaties. Wellicht kan de klinische relevantiegrens iets verlaagd worden. Het argument om de huidige klinische relevantiegrens te handhaven is wel valide.
- De patiënten in de F/RF waren inderdaad ouder, maar hadden gelijke

longfunctie als de jongere patiënten met F/G mutatie en dus zou een gelijk effect te verwachten zijn. Dat strookt dus met het voorgaande, namelijk dat de verslechtering van longfunctie bij F/RF dus langzamer verloopt. Omdat patiënten ouder zijn, mag je pathofysiologisch veronderstellen dat de opgetreden longschade langer bestaand dus minder reversibel is.

- De zweetchlorideconcentratie zou niet voorspellend zijn voor de mortaliteit. Deze tekst zou kunnen worden aangepast naar: "Onafhankelijk voorspellend, dus niet afhankelijk van de longfunctie en het aantal pulmonale exacerbaties."
- Blz. 35. Mensen met een longtransplantatie: de resultaten zijn niet voorbarig, maar de conclusies zijn dat wel.
- De fabrikant heeft met succes aanvullende data aangeleverd. Andere argumenten doen minder ter zake. De typologie zal aan ZIN gestuurd worden.
- Blz. 65: er was enkel een gerandomiseerde studie beschikbaar: dit moeten worden aangepast naar er was één gerandomiseerde studie beschikbaar.
- De WAR kan zich grotendeels vinden in de brieven.
- De WAR kan zich vinden in de eindconclusie.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022032023