Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en 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

Datum
05-11-2026

Weesgeneesmiddelenarrangement CF met twee niet-F508del mutaties

Doel arrangement
Het doel van deze afspraken is om gepast gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI, Kaftrio®) bij mensen met CF met twee niet-F508del mutaties te bevorderen. Een belangrijk onderdeel daarbij is het beschrijven van de proefbehandeling.

Betrokken organisaties
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS)
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
Zorginstituut Nederland

De beroepsgroep is samen met patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars verantwoordelijk voor het maken en uitvoeren van de afspraken. Zorginstituut Nederland bevordert de totstandkoming en de uitvoering van de afspraken.

Versie	Toelichting
0.5	Voorstel Zorginstituut met consolidatie van input zorgverzekeraar september 2026
0.4	Voorstel Zorginstituut o.b.v. gesprekken juli 2026
0.3	Voorstel Zorginstituut o.b.v. correspondentie december 2025
0.2	Voorstel Zorginstituut o.b.v. eerste versie en feedback uit tripartiet overleg
0.1	Eerste conceptversie opgesteld door beroepsgroep en patiëntenorganisatie

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
Zorgverzekeraars Nederland

Afspraken over proefbehandeling

Mensen met CF met twee niet-F508del mutaties hebben zeer zeldzame mutaties. Dit maakt robuust wetenschappelijk onderzoek niet goed mogelijk. In een recente studie zijn alleen specifieke mutaties meegenomen die uit een in-vitro test kwamen. Toch is het aannemelijk dat een deel van de patiënten met deze zeer zeldzame mutaties wel reageert op ETI.

In een Frans *compassionate use* programma kregen alle patiënten met niet-F508del mutaties – m.u.v. de mutaties die zeker niet zouden reageren (geen CFTR-eiwit produceren) – eerst een proefbehandeling. Hieruit bleek dat een proefbehandeling kan uitwijzen welke patiënten voldoende respons hebben – een respons die ongeveer overeenkwam met de studie voor zeldzame mutaties. Daarom zetten we een proefbehandeling ook in Nederland in, eveneens met de randvoorwaarde dat niet gestart wordt indien vooraf bekend is dat op basis van de combinatie van CFTR-mutaties geen respons op een CFTR-modulator te verwachten is. Hiervoor wordt geen statische lijst van mutaties opgenomen, omdat wetenschappelijke inzichten zich blijven ontwikkelen en mutaties die eerder als niet-responsief werden beschouwd in latere studies alsnog respons kunnen tonen.

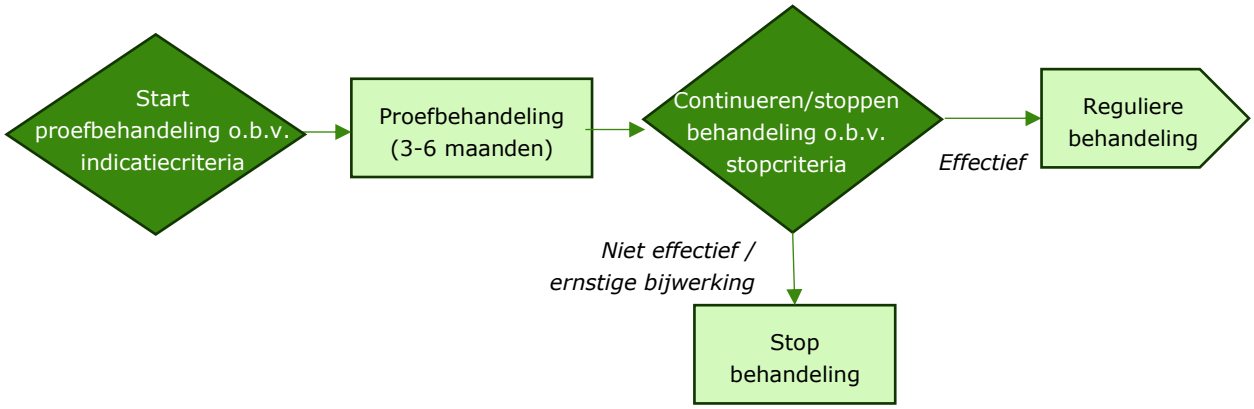
Bij het instellen van een proefbehandelingen zijn er twee belangrijke besluitmomenten (zie figuur 1):

1. Het besluit om te starten met de proefbehandeling. Dit besluit neemt de behandelaar samen met de patiënt o.b.v. de indicatiecriteria (zie Indicatiecriteria).
2. Het besluit om de behandeling na afronding van de proefbehandeling te continueren of te stoppen. Dit besluit neemt de behandelaar samen met de patiënt o.b.v. de stopcriteria (zie Stopcriteria).

De proefbehandeling heeft een duur van 3 - 6 maanden.

Een (proef)behandeling met ETI bij mensen met CF met twee niet-F508del mutaties kan alleen plaatsvinden in één van CF-expertisecentra.

Figuur 1 - Schematische weergave proefbehandeling



Indicatiecriteria

CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties mogen starten met een proefbehandeling met Kaftrio indien zij:
- Vallen binnen de leeftijdscategorie van de geregistreerde indicaties van ETI.
- Geen mutatiecombinatie hebben waarvoor op basis van actuele wetenschappelijke kennis geen CFTR-modulatorrespons te verwachten is.

Voor patiënten met een '*gating*' mutatie of een R117H mutatie is ivacaftor monotherapie de initiële behandeling. Zij komen pas in aanmerking voor een proefbehandeling als zij onvoldoende effect hebben van ivacaftor monotherapie na een periode van minimaal 6 maanden. Dit aangezien er onvoldoende bewijs is voor meerwaarde van ETI bij deze patiëntengroep.

Mensen met CF die eerder met ETI effectief zijn behandeld – bijvoorbeeld in het kader van compassionate use – hoeven niet opnieuw met een proefbehandeling te starten.

Beoordelen behandeleffect
Na drie maanden evalueert de behandelend arts de effectiviteit van de proefbehandeling. Daarbij vinden voorafgaand aan de proefbehandeling en na drie maanden proefbehandeling zowel objectieve als patiënt-gerapporteerde metingen plaats om het effect te beoordelen en vast te leggen. De proefbehandeling kan in het geval van twijfel verlengd worden tot zes maanden. De beoordeling van het effect dient afgerond te zijn voor het einde van deze periode.

Criteria voor volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar
Een proefbehandeling is effectief indien een persoon met CF na drie maanden voldoet aan één van de onderstaande criteria voor effectiviteit:
- De ppFEV1 is > 5% hoger dan voor aanvang van de behandeling; OF
- De LCI is 0,5 punten lager dan voor aanvang van de behandeling; OF
- De CFQ-R score is relevant gestegen (4 punten in respiratoire domein of 10 punten totaal); OF
- De BMI van patiënten met ondergewicht is toegenomen (≥0,1 SDS bij kinderen <18 jr; +0.25 bij volwassenen) t.o.v. voor aanvang van de behandeling EN geen verslechtering wordt gezien op de overige klinische domeinen; OF
- Het chloridegehalte in de zweettest is meer dan 20 mmol/L gedaald ten opzichte van voor aanvang van de behandeling EN geen verslechtering wordt gezien op de overige klinische domeinen.

Bovenstaande criteria zijn gebaseerd op:
- Klinisch relevante grenzen zoals gehanteerd door EMA, het Zorginstituut en (internationale) CF-richtlijnen.
- Ervaringen uit RCT's en het Franse compassionate-use-programma bij mensen met CF met twee niet-F508del mutaties.

Kinderen < 12 jaar
Bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn bovengenoemde effectmaten vaak onvoldoende toepasbaar, onder andere door:
- Een doorgaans goede uitgangssituatie.
- Beperkte betrouwbaarheid van longfunctiemetingen bij jonge kinderen.
- Focus op het voorkómen van ziekteprogressie.

Om die reden worden bij deze leeftijdsgroep geen vaste numerieke afkapwaardes gehanteerd.

Het oordeel over de effectiviteit van de proefbehandeling bij kinderen <12 jaar berust bij de behandelend arts, binnen de kaders van multidisciplinaire besluitvorming en transparante vastlegging in het register.

Stopcriteria

Het gebruik van ETI wordt na 3 tot 6 maanden gestopt indien:
- Niet voldaan is aan de effectiviteitscriteria; OF
- Er ernstige bijwerkingen zijn opgetreden gerelateerd aan het gebruik van ETI.
- Bij kinderen <12 jaar geldt dat de behandeling gestaakt wordt indien de behandelend arts, al dan niet na overleg met collega's, in samenspraak met de (ouders van de) persoon met CF besluit dat stoppen met ETI beter is.

De beslissing om te stoppen zal binnen 3 tot 6 maanden na start van de behandeling genomen worden, na interpretatie van de uitslag van de testen (genomen tijdens stabiele situatie van de patiënt) en na zorgvuldige overweging in het CF-behandelteam. Indien twijfel bestaat over de interpretatie van de behaalde effecten, wordt de casus besproken met de (kinder)longartsen uit een ander CF-expertisecentrum, voordat besloten wordt tot stoppen of continueren.

Herstart criterium

Bij significante verslechtering in de drie maanden na het stoppen van de proefbehandeling, waarvoor geen andere plausibele verklaring is dan het staken van de medicatie, kan de patiënt nogmaals een proefbehandeling ontvangen inclusief evaluatie na 3 tot 6 maanden. Indien sprake was van bijwerkingen, kan een aangepaste dosering overwogen worden. In twijfelgevallen zal de casus besproken worden in het landelijk multidisciplinaire overleg met (kinder)longartsen van alle CF-centra in Nederland.

Concentratie van zorg

Na voortzetting van behandeling met ETI bij bewezen effectiviteit tijdens de proefperiode, vindt binnen de reguliere CF-zorg een jaarlijkse evaluatie plaats conform geldende richtlijnen en goede zorg in de dagelijkse praktijk. Gepast gebruik wordt hierbij verder gewaarborgd door de centralisatie van de zorg in expertisecentra en transparantie door het CF-register.

Inzicht in gebruik en effectiviteit in de praktijk

De beroepsgroep zal – in samenwerking met de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting - data verzamelen via de Nederlandse CF-registratie. Hiermee genereren zij inzicht in het gebruik en de effectiviteit van CFTR-modulatoren in de praktijk. Zij zullen ervoor zorgen dat er apart zicht is op de effectiviteit van proefbehandelingen.

Rapportage

Om de betrokken organisaties – waaronder ZN en het Zorginstituut– inzicht te bieden in de ervaringen met de proefbehandeling, zal de NCFR een apart hoofdstuk wijden aan de effectiviteit van ETI bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties en daarbij ten minste rapporteren over de volgende statistieken:
- Aantal patiënten dat jaarlijks is gestart met een proefbehandeling;
- Aandeel patiënten dat na afronding van de proefbehandeling continueert met deze behandeling;
- Aandeel patiënten dat na de proefbehandeling is gestopt en de reden hiervoor, namelijk ineffectiviteit en/of ernstige bijwerkingen.

Afspraak over update van de CF-behandelrichtlijn

De beroepsgroep heeft aangekondigd de richtlijn voor behandeling van patiënten met CF te zullen updaten. Bij die update zal de beroepsgroep de afspraken die in dit document beschreven staan verwerken in de richtlijn. Daarnaast zal de beroepsgroep beschrijven wanneer het passender is om behandeling met CFTR-modulatoren te stoppen, op basis van de jaarlijkse monitoring van toetsbare criteria, waaronder effectiviteitscriteria.