



Aan de Staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021049960

Datum 21 december 2021
Betreft Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden voor toepassing bij patiënten met cystische fibrose (CF) van 6 t/m 11 jaar

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
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. Hoets
T +31 (0)6 831 304 98

Onze referentie
2021049960

Geachte heer Blokhuis,

Dit is een gecorrigeerde versie van het reeds verzonden briefrapport van 15 november 2021 (referentie 202102867) waarbij de grootte van de meerkosten is gecorrigeerd.

In uw brief van 17 augustus 2021 (CIBG-21-2262) verzoekt u Zorginstituut Nederland om een toetsing uit te voeren voor uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) en ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®). De aanvraag voor uitbreiding van de nadere voorwaarden betreft patiënten van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie of 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.

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

Huidige situatie

Sinds 1 augustus 2019 is tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B, waarbij nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld.

De huidige nadere voorwaarde voor tezacaftor/ivacaftor is:

Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder die:

1. homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of
2. heterozygoot zijn voor de F508de1-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.

Ivacaftor (Kalydeco®) is sinds 1 juni 2015 opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B, waarbij nadere

voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

De huidige nadere voorwaarden voor ivacaftor zijn:

1. Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten met de 'gating mutaties' waarvoor ivacaftor geregistreerd is, of
2. Uitsluitend in combinatie met tezacaftor/ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Uitbreiding indicatie voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar

In september 2020 heeft de European Medicines Agency (EMA) goedkeuring gegeven om de bestaande indicatie van tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor uit te breiden met de toepassing bij CF-patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.

Conclusie inhoudelijke beoordeling (Zie bijlage)

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen.

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose met een heterozygote F508del mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.

Er wordt van uitgegaan dat 72 patiënten met de genoemde indicaties behandeld zullen worden tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®). Uitgaande van 100% marktpenetratie bij de patiënten met een F508del mutatie met één van de volgende mutaties in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T, een marktpenetratie van 50% bij de patiënten met een homozygote mutatie in het CFTR-gen en 88% therapietrouw zullen de behandelkosten €112.523 per patiënt per jaar bedragen. Uitbreiding van de nadere voorwaarde van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) met ivacaftor (Kalydeco®) bij patiënten met cystische fibrose van 6 t/m 11 jaar met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie en één van de bovengenoemde mutaties in het CFTR-gen gaan gepaard met meerkosten van €1,3 miljoen ten laste van het farmaciebudget.

Advies Zorginstituut Nederland

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) is reeds opgenomen op lijst 1B met nadere voorwaarden. Op basis van de nieuwe onderzoeksresultaten adviseren wij u om de bijlage 2 voorwaarden van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) en ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uit te breiden met de toepassing voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie of 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T. Deze uitbreiding van de nadere voorwaarde gaat gepaard met meerkosten van €1,3 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Uitbreiding nadere voorwaarde van tezacaftor/ivacaftor

*Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van **6 jaar en ouder** die:*

- 1. homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of*
- 2. 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.*

Uitbreiding nadere voorwaarde van ivacaftor

*Uitsluitend in combinatie met tezacaftor/ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van **6 jaar en ouder** die:*

- 1. homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of*
- 2. 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.*

Hoogachtend,



Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarde en budgetimpactanalyse

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarden

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) (vanaf nu TEZ/IVA) voor de behandeling van kinderen van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose met een homozygote F508del mutatie (F/F) of een heterozygote F508del mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T (ook wel residuale functie (F/RF) genoemd) is nog niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut Nederland(1, 2).

Datum

21 december 2021

Onze referentie

2021028067

Cystische fibrose bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar

Cystische fibrose (CF) of taaislijmziekte is een zeldzame, ongeneeslijke autosomaal recessieve erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen. Het CFTR-gen codeert voor de productie van het eiwit "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", een eiwit dat zorgt voor het transport van chloride over het membraan van de epitheelcellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op oppervlaktes zoals in de longen en de alveesklier. De zouten en het water die door de epitheelcellen worden afgescheiden vormen slijm, dat een belangrijke functie heeft voor het wegspoelen van stof, bacteriën en virussen in de longen. Mutaties in het CFTR-gen kunnen leiden tot gebrekkige chloridekanalen en problemen met chloride- en watertransport over membranen in tal van organen. Als gevolg hiervan gaan sommige klieren een dik taai slijm produceren.(1-4)

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)

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het soort mutatie. CF patiënten met een homozygote F508del mutatie hebben een ernstiger ziektebeeld dan patiënten met een heterozygote F508del mutatie (F/F) plus een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF), desondanks verschilt de levensverwachting voor beide patiëntengroepen niet. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten is irreversibele schade aan de longen. De levensverwachting van CF-patiënten ligt rond de 40 tot 50 jaar.(1, 2)

Behandeling

De behandeling van CF staat beschreven in de landelijke kwaliteitsstandaard cystische fibrose uit 2020. Deze is opgesteld door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). De standaardbehandeling bij CF patiënten bestaat uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzym-suppletie therapie). Vaccinatie wordt aanbevolen om het risico op infecties te verkleinen. Afhankelijk van het soort mutatie van het CFTR-gen gebruiken patiënten naast deze standaardbehandeling ook een CFTR-modulator.(3, 4)

CF patiënten van 6 t/m 11 jaar met een homozygote F508del mutatie worden op dit moment behandeld met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) (vanaf nu LUM/IVA) als CFTR-modulator. Voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een heterozygote F508del mutatie (F/F) plus een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF) wordt er op dit moment geen CFTR-modulator vergoed en deze patiënten worden dus enkel behandeld met de standaard symptomatische behandeling.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Studiegegevens

Studie 115 (VX16-661-115) is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een homozygote F508del mutatie (F/F) of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF). Inclusiecriteria waren een ppFEV1 van minstens 70%, een longklaringsindex (LCI_{2,5}) van minstens 7,5 en een lichaamsgewicht van minimaal 25 kg. Er was een wash-out periode van 28 dagen voor patiënten die voorafgaand aan de studie LUM/IVA gebruikten. De patiënten werden ingedeeld in drie verschillende behandelgroepen: TEZ/IVA, ivacaftor (controlegroep bij patiënten met een F/RF mutatie) en placebo (controlegroep bij patiënten met een F/F mutatie). Patiënten die behandeld werden met TEZ/IVA kregen bij een lichaamsgewicht lager dan 40 kg een maal daags 50 mg tezacaftor en twee maal daags 75 mg ivacaftor en bij een lichaamsgewicht van 40 kg of hoger een maal daags 100 mg tezacaftor en twee maal daags 150 mg ivacaftor. Patiënten die behandeld werden met ivacaftor monotherapie kregen bij een lichaamsgewicht lager dan 40 kg twee maal daags 75 mg ivacaftor en bij een lichaamsgewicht van 40 kg of hoger twee maal daags 150 mg ivacaftor. De behandelduur van alle behandelgroepen was 8 weken. De verdeling van patiënten over de interventiegroep en de controlegroep was 4:1. De primaire uitkomstmaat was de longklaringsindex (LCI_{2,5}). Secundaire uitkomstmaten van deze studie waren zweetchlorideconcentratie, Cystische Fibrose Questionnaire-revised (CFQ-R) symptoomscore, percentage predicted forced expiratory volume in 1 seconde (ppFEV1), body mass index (BMI), lichaamslengte, lichaamsgewicht en veiligheid.(6)

Studie 116 (VX17-661-116) is een multicenter, open-label fase III extensiestudie waaraan CF patiënten konden deelnemen met een F/F mutatie of een F/RF mutatie die eerder hadden meegedaan aan studie 113B of studie 115. Alle patiënten van 6 t/m 11 jaar kregen TEZ/IVA in de dosering die gebruikt werd in de eerdere studies en patiënten die de leeftijd van 12 jaar bereikten gedurende de studie kregen TEZ/IVA in de aanbevolen dagelijkse dosis voor patiënten van 12 jaar en ouder. De follow-up van studie 116 bedroeg 96 weken. De primaire uitkomstmaat van deze studie was de lange termijn veiligheid en verdraagzaamheid van TEZ/IVA. De secundaire uitkomstmaat was de lange termijn effectiviteit van TEZ/IVA. Voor de lange termijn effectiviteit werden onder andere de longklaring (LCI_{2,5}), de longfunctie (ppFEV1), het aantal pulmonaire exacerbaties. De Body Mass Index (BMI) en de CFQ-R symptoomscore gemeten.(7)

Voor de resultaten van LUM/IVA werd gebruik gemaakt van het farmacotherapeutisch rapport van LUM/IVA bij CF patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie en studie 110, een open-label extensiestudie van studie 109 de voornaamste studie die gebruikt werd bij de farmacotherapeutische beoordeling van LUM/IVA.(8-10)

Gunstige effecten

Eerst zullen de algemene resultaten van studie 115 worden besproken voor zowel de CF patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie als met een F/RF mutatie. Aangezien de standaardbehandeling voor CF patiënten met een F/F mutatie verschilt van CF patiënten met een F/RF mutatie worden daarnaast ook de resultaten voor deze twee patiëntengroepen afzonderlijk besproken. Tot slot wordt lange termijn effectiviteit van zowel TEZ/IVA als LUM/IVA besproken.

Resultaten voor de gehele studiepopulatie

In studie 115 zorgde de behandeling met TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of F/RF mutatie voor significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) (-0,51 [95% BI -0,74 tot -0,29]) en een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+2,8% [95% BI 1,0 tot 4,6]). Daarnaast zorgde de behandeling met TEZ/IVA ook voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-12,3 [95% BI -15,3 tot -9,3]). In de studie werd geen significant effect gevonden op de CFQ-R symptoomscore.(6)

Aangezien het aantal patiënten in de controlegroep erg klein is, is het moeilijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit van TEZ/IVA vergeleken met placebo of ivacaftor. Ook was de behandelduur van 8 weken te kort om een uitspraak te kunnen doen over de langeterminseffectiviteit van TEZ/IVA bij deze patiëntengroep.(5)

Kinderen met een F/F mutatie

In de studie 115 zorgde de behandeling met TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie ten opzichte van placebo voor een significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) (-0,57 [95% BI -1,23 tot -0,13]) en een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-10,7 (95% BI -18,5 tot -2,9). Daarnaast zorgde TEZ/IVA voor een verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+3,2% ± 8,9), maar er was geen significant effect van TEZ/IVA op de CFQ-R symptoomscore.(6)

In studie 109 (Ratjen et al. 2017) zorgde de behandeling met LUM/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie ten opzichte van placebo voor een significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) (-1,1 [95% BI -1,4 tot -0,08]) en een significante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+2,4% [95% BI 0,4 tot 4,4]). Daarnaast zorgde LUM/IVA ook voor klinische relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie vergeleken met placebo (-20,8 (95% BI -23,4 tot -18,2), maar er was geen significant effect van LUM/IVA op de CFQ-R symptoomscore. (9)

De effectiviteit van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie lijkt overeen te komen met de effectiviteit van LUM/IVA bij deze patiëntengroep. Het effect van TEZ/IVA op de longklaring is iets lager dan van LUM/IVA, maar dit verschil is niet significant. Er moet hierbij wel worden opgemerkt dat de studieduur van beide studies verschilt (8 weken in studie 115 versus 24 weken in studie 109) en dus is het mogelijk TEZ/IVA op de lange termijn eenzelfde effect heeft op de longklaring als LUM/IVA. Om die reden moeten dan ook de extensiestudies met elkaar worden vergeleken. Het verschil in het effect op de zweetchlorideconcentratie is behoorlijk groot, maar dit lijkt voorsnog niet te resulteren in een verminderd effect van TEZ/IVA op de longklaring en de longfunctie. Beide studies waren te kort om een uitspraak te kunnen doen over het effect op het aantal pulmonaire exacerbaties.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Kinderen met een F/RF mutatie

In de 105 studie zorgde de behandeling met TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie voor een significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) (-1,14 [95% BI -1,58 tot -0,70]) en een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-14,8 (95% BI -23,3 tot -6,3)). Ook was er een verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+2,9% \pm 7,1), maar werd er geen significant effect gezien op de CFQ-R symptoomscore. Door het lage aantal patiënten met een F/RF mutatie in de studie kon er geen vergelijking worden gemaakt met de controlegroep. Ook was de studieduur te kort om een uitspraak te doen over het effect op het aantal exacerbaties. (5, 6)

Lange termijn effectiviteit voor kinderen met een F/F en F/RF mutatie

In studie 116 werden de patiënten met een F/F mutatie en een F/RF mutatie tezamen geanalyseerd. Na 96 weken zorgde de behandeling met TEZ/IVA voor een significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) (-0,95 [95% BI -1,38 tot -0,52]) en een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+5,8% [95% BI 3,1 tot 8,4]). Ook was er in de studie een klinische relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-13,8 (95% BI -17,7 tot -9,9)) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+6,4 (95% BI 3,5 tot 9,3)). In de studie werd voor TEZ/IVA een geschatte evenrate voor het aantal pulmonaire exacerbaties per jaar gevonden van 0,26 (95% BI 0,17 tot 0,38).(7)

In studie 110 (Chilvers et al. 2021) werd de lange termijn effectiviteit van LUM/IVA bepaald voor CF patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie. Na 96 weken zorgde de behandeling met LUM/IVA nog steeds voor een significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) (-0,85 [95% BI -1,25 tot -0,45]) en een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+3,1% [95% BI 1,0 tot 5,1]). Bij patiënten uit studie 109 die overgestapt waren van placebo naar LUM/IVA was er geen verbetering te zien in de longklaring en longfunctie ten opzichte van de baseline, maar de longfunctie en de longklaring waren wel verbeterd ten opzichte van de waarde die was gemeten aan het einde van studie 109. In de extensiestudie bleef een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie gelijk aan de waarde die werd gevonden in studie 109 (-22,9 [95% BI -25,5 tot -20,3]), maar in tegenstelling tot studie 109 was er in de extensiestudie wel een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+6,6 [95% BI 3,1 tot 10,0]). In de extensiestudie werd voor LUM/IVA een geschatte evenrate voor het aantal pulmonaire exacerbaties gevonden van 0,45 (95% BI 0,33 tot 0,61).(10)

De langetermijneffectiviteit van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar komt overeen met de langetermijneffectiviteit van LUM/IVA bij deze patiëntengroep. LUM/IVA zorgt voor een sterkere daling van de zweetchlorideconcentratie dan TEZ/IVA, maar dit resulteert niet in een groter effect op de longklaring, de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore. Patiënten die behandeld worden met TEZ/IVA hebben een lagere kans op pulmonaire exacerbaties dan patiënten die behandeld worden met LUM/IVA. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat in de studie met TEZ/IVA zowel patiënten met een F/F als een F/RF mutatie werden meegenomen in de analyse. Hierdoor kan er een vertekening ontstaan in de resultaten vergeleken met LUM/IVA, omdat CF-patiënten met een F/RF mutatie over het algemeen een mildere ziekte hebben dan patiënten met een F/F mutatie.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Ongunstige effecten

Het gebruik van TEZ/IVA was over het algemeen veilig en het werd goed verdragen door patiënten(6, 7). De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoesten, hoofdpijn, productieve hoest, pulmonaire exacerbaties, bovenste luchtweginfectie, orofaryngeale pijn, buikpijn, braken, loopneus, verstopte neus, pyrexie, nasofaryngitis en een verhoogde ALAT(6, 7). De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten waren mild tot matig ernstig van aard en waren over het algemeen klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose(6, 7). Bij 2 patiënten (3,7%) in studie 115 en bij 23 patiënten (17,7%) was er sprake van een ernstige ongunstig effect(6, 7). Er werden geen andere ongunstige effecten gevonden die niet al werden gezien bij de leeftijdsgroep van 12 jaar en ouder(5). Geen van de patiënten in de 115 studie staakte de behandeling ten gevolge van een ongunstig effect. In de extensiestudie staakten 5 patiënten (3,8%) de behandeling als het gevolg van een ongunstig effect(6, 7). De percentages voor het aantal ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers komen ook overeen met de percentages die gevonden werden voor LUM/IVA(9, 10). Er is dus geen reden om aan te nemen dat de behandeling met TEZ/IVA onveilig is dan de behandeling met LUM/IVA.

Discussie

TEZ/IVA zorgde bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of F/RF mutatie voor een significante verbetering van de longklaring ($LCI_{2,5}$) en een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1). Ook was er een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie. Op de lange termijn zorgde TEZ/IVA ook voor een klinisch relevante verbetering in de CFQ-R symptoomscore. Wegens het ontbreken van een controlegroep is het op dit moment onbekend wat het exacte effect van TEZ/IVA is op het aantal pulmonaire exacerbaties bij kinderen van 6 t/m 11 jaar.(5-7)

Het effect dat TEZ/IVA heeft op de longklaring, longfunctie en CFQ-R symptoomscore komt ongeveer overeen met het effect dat LUM/IVA heeft op deze uitkomstmaten. LUM/IVA zorgt wel voor een grotere daling van de zweetchlorideconcentratie, maar dit resulteert niet in een significante verbetering van de longfunctie vergeleken met TEZ/IVA. Hieruit kan dus worden geconcludeerd dat de effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA bij kinderen met een F/F mutatie ongeveer gelijk is.(5-7, 9, 10)

De verbetering van de longfunctie (ppFEV1) bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of F/RF mutatie die werd gevonden in de studie was lager dan de verbetering van de longfunctie die eerder is gevonden voor patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F of F/RF mutatie. Echter was de verlaging van de zweetchlorideconcentratie door TEZ/IVA wel ongeveer gelijk voor zowel volwassenen als kinderen. Dit kan mogelijk worden verklaard door het feit dat jonge kinderen met cystische fibrose over het algemeen nog een goede longfunctie hebben en dat het dus voor deze patiëntengroep niet te verwachten is dat de longfunctie sterk kan verbeteren. Er kan dus geconcludeerd worden dat de effectiviteit van TEZ/IVA bij kinderen met een F/F of een F/RF mutatie ongeveer gelijk is aan de effectiviteit van TEZ/IVA bij volwassenen.(5, 6)

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Ook de beroepsgroep heeft aangegeven dat kinderen vaak nog een goede longfunctie hebben. Zij geven aan dat het zeer moeilijk is om bij jonge kinderen het effect op de longfunctie te bepalen aan de hand van de ppFEV. Volgens de beroepsgroep is het dan beter om de longklaring (LCI_{2,5}) te bepalen in plaats van de longfunctie (ppFEV1). Echter is het op dit moment nog volstrekt onduidelijk wat de klinische relevantiegrenzen voor deze uitkomstmaat zijn en wat het effect van de verbetering van de longklaring is op het voorkomen van pulmonaire exacerbaties. (5). Daarnaast zou een verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij jonge kinderen mogelijk kunnen voorspellen in hoeverre het ziekteverloop van CF wordt verbeterd door de CFTR-modulatoren(5). Echter is het nog niet duidelijk wat het precieze effect van de verlaging van de zweetchlorideconcentratie is op de mortaliteit van CF(5). De beroepsgroep heeft aangegeven dat CF patiënten die een 'normale' zweetchlorideconcentratie (< 30 mmol/l) bereiken mogelijk geen verdere progressie hebben van CF. Vooral bij kinderen zou deze verlaging van de zweetchlorideconcentratie kunnen betekenen dat hun longen niet verder worden aangetast en dat zij daarnaast ook geen verminderde pancreasfunctie meer hebben.

TEZ/IVA wordt door kinderen van 6 t/m 11 jaar goed verdragen en de bijwerkingen zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard. De ongunstige effecten van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of een F/RF mutatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen. Daarnaast lijkt er geen significante verschil te zijn in veiligheid vergeleken met LUM/IVA.(5)

Conclusie

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen.

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose met een heterozygote F508del mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T.

Het Zorginstituut adviseert daarom om de bijlage 2 voorwaarden van tezacaftor en ivacaftor uit te breiden voor CF patiënten van 6 t/m 11 jaar met een heterozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. Het Zorginstituut adviseert daarnaast ook om de effectiviteit van de behandeling regelmatig te evalueren om hiermee doelmatig gebruik van tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor te bevorderen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

Budgetimpactanalyse

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere bijlage 2 voorwaarden van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) en ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) worden uitgebreid. Hierdoor komt de behandeling ook beschikbaar voor CF patiënten met F/F en F/RF mutaties van 6 tot 11 jaar.

Op dit moment is ivacaftor vergoed voor patiënten met 'gating mutaties' waarvoor ivacaftor is geregistreerd en in combinatie met tezacaftor/ivacaftor voor patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen of 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, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G en 3849+10kbC-, T (ook wel residuele functie mutatie F/RF) (11).

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.

Aantal patiënten, substitutie en kosten per patiënt

Op basis van de meest recente data (december 2020) uit het register van de NCFS blijken er momenteel 184 patiënten met CF met een leeftijd tussen de 6 en 11 jaar met tenminste één F508del-mutatie. Hiervan zijn er 121 patiënten van 6 tot 11 jaar oud met een F/F mutatie en 12 met een F/RF mutatie (12)

Het Zorginstituut schat in dat er jaarlijks circa (121 patiënten/ 6 kalenderjaren =)20 F/F CF patiënten de leeftijd van 6 jaar bereiken. Hierbij gaat het Zorginstituut ervan uit dat elk jaar 50% (dus 10 patiënten) van deze incidentie patiënten starten met de behandeling tezacaftor/ivacaftor i.c.m. ivacaftor. Verwacht wordt dat dit aantal in de daaropvolgende jaren steeds met 10 patiënten toe neemt.

Op dit moment worden de 12 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar met een F/RF mutatie nog niet met een CFTR-modulerende therapie behandeld. Voor deze groep vindt er dus geen substitutie plaats.

Voor CF patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar met een F/F mutatie vormt tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor een gelijkwaardig alternatief voor de huidige standaardbehandeling lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). De gehele therapie is weergegeven in het farmacotherapeutische rapport (13).

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) heeft een apotheekinkoopprijs van €153,89 per tablet. Ivacaftor (Kalydeco®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met een dosering van 150 mg per tablet. De AIP per tablet komt neer op een prijs van €196,43. De behandelkosten per dag bedragen €350,32. De behandelkosten van de vergelijkende behandeling (lumacaftor/ivacaftor) voor homozygote patiënten met een F508del mutatie bedragen €351,58 per dag.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet tezacaftor/ivacaftor in de ochtend, gevolgd door eenmaal daags één tablet ivacaftor in de avond (11). Daarnaast wordt uitgegaan van 88% therapietrouw

Uitgaande van een behandelingschema van dagelijks een tablet tezacaftor/ivacaftor en een tablet ivacaftor (gedurende 365 dagen per jaar) bedragen de geneesmiddelkosten ($365 \times 88\% \times €350,32 =$) €112.523 per patiënt per jaar. De kosten voor de vergelijkende behandeling met lumacaftor/ivacaftor bedragen ($365 \times 88\% \times €351,58 =$) €112.927 per patiënt per jaar.

Aannames

- Patiënten van 6 tot en met 11 jaar met F/F CF die momenteel behandeld worden met lumacaftor/ivacaftor zullen deze behandeling continueren.
- Per jaar komen 20 nieuwe F/F CF patiënten tussen de 6 en 11 jaar in aanmerking voor een behandeling, waarvoor een marktpenetratie geldt van 50% voor tezacaftor/ivacaftor i.c.m. ivacaftor versus lumacaftor/ivacaftor. Deze startende patiënten gebruiken beide therapieën gemiddeld een half jaar in het jaar dat ze starten.
- Er zijn op dit moment 12 patiënten tussen de 6 en 11 jaar met een heterozygote F508del mutatie en een RF-mutatie op het andere allel die in aanmerking komen voor behandeling. Dit aantal F/RF patiënten blijft de komende jaren stabiel.
- Patiënten zijn 88% therapietrouw.

Budgetimpactanalyse en conclusie

Het totale aantal patiënten met een homozygote F508del mutatie zijn voor respectievelijk jaar 1, 2 en 3: 10, 20 en 30 patiënten. Het totaal aantal patiënten met een heterozygote F508del mutatie in combinatie met een FR-mutatie is 12. Voor de laatste groep patiënten is geen onderscheid in jaren omdat het Zorginstituut uitgaat van een gelijke prevalentie en geen incidentie patiënten. In totaal zijn dit 22 patiënten in jaar 1, 32 patiënten in jaar 2 en 42 patiënten in jaar 3.

De totale kosten van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor bedragen €4,2 miljoen in jaar 3 na opname in het basispakket. Rekening houdend met de substitutie van de behandeling lumacaftor/ivacaftor is de budgetimpact €1,3 miljoen in jaar 3.

Referenties

1. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport tezacaftor/ivacaftor (Symkevi/Kalydeco®) combinatietherapie bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar of ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. 2020.
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Symkevi® + Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen. 2019.
3. NVALT, NVK, NCFS. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis 2020 6-1-2021 [cited 2021 6-1]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/start_pagina_-_cf.html.
4. NVALT, CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. 2008.
5. EMA. Symkevi-H-C-4682-X-0015-G: EPAR - Assessment Report - Variation 2021 06-09-2021 06-09-2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021;20(1):68-77.
7. Clinical Study Report. Protocol VX17-661-116. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2021.
8. ZIN. GVS-rapport Nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). 2018.
9. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-67.
10. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):721-32.
11. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Ivacaftor/tezacaftor (Symkevi). 2021.
12. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Nederlandse CF patiëntenregister. 2020.
13. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ivacaftor/tezacaftor in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose. 2020.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten

Datum
21 december 2021

Onze referentie
2021028067