

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II  
Hart, Vaat & Longen  
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. P. Pasman  
T +31 (0)6 150 485 68

2019021577

Datum 24 april 2019  
Betreft GVS beoordeling tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) met ivacaftor  
monopreparaat (Kalydeco®)

**Onze referentie**  
2019021577

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 21 januari 2019 (CIBG-19-07506) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of Symkevi® in combinatie met Kalydeco® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Symkevi® is een combinatietablet. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg tabletten voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose (CF) van 12 jaar en ouder die *homozygoot* zijn voor de F508del-mutatie

of

die *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."

De fabrikant heeft alleen vergoeding aangevraagd voor het eerste deel van de indicatie, namelijk tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor voor de patiënten met een homozygote F508-del mutatie.

### **Therapeutische waarde**

In dit farmacotherapeutisch rapport is tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat vergeleken met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat 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 tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor in aanvulling op standaard symptomatische therapie.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II  
Hart, Vaat & Longen

**Datum**  
24 april 2019

**Onze referentie**  
2019021577

### **Budget impact analyse**

De lijstprijs van Symkevi®/Kalydeco® ligt €15.740,60 hoger dan de lijstprijs van Orkambi®. Bij een gelijke marktverdeling tussen Orkambi® en Symkevi®/Kalydeco® (beiden ongeveer 250 patiënten) zouden de totale meerkosten uit kunnen komen op ongeveer €3,9 miljoen. Er is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

### **Advies**

Het combinatiepreparaat Symkevi® heeft (in combinatie met Kalydeco®) een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van het combinatiepreparaat Orkambi® bij de beoordeelde indicatie. Orkambi® is opgenomen op bijlage 1B. Wij adviseren u om Symkevi® op basis van technische redenen op te nemen op bijlage 1B van het GVS en onderstaande voorwaarde te stellen voor zowel Symkevi® als Kalydeco®.

Voor Orkambi® zijn reeds prijsafspraken gemaakt. Gezien de therapeutisch gelijke waarde komt Symkevi® alleen in aanmerking voor opname in het GVS indien Symkevi® in combinatie met Kalydeco® niet duurder is dan Orkambi®.

### **Voorwaarde Symkevi®**

Uitsluitend in combinatie met Kalydeco® voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

### **Voorwaarde Kalydeco®**

Uitsluitend in combinatie met Symkevi® voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

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

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        12 april 2019  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2018052217
Volgnummer	2019002194
	PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	M.J. Moen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Hart, Vaat & Longen

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Ongunstige effecten 21
- 3.3 Ervaring 27
- 3.4 Toepasbaarheid 27
- 3.5 Gebruiksgemak 30
- 3.6 Eindconclusie therapeutische waarde 31

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**

- 4.1 Oud advies (met nieuwe toevoegingen gemarkeerd) 33

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 35**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

#### **Bijlage 4: GRADE Certainty assessment voor indirecte vergelijking tussen TEZ/IVA en LUM/IVA 43**

#### **5 Literatuur 47**

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat 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. Tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat is daarbij vergeleken met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) in aanvulling op standaard symptomatische therapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat 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 tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor in aanvulling op standaard symptomatische therapie.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 maart 2019 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Cystische fibrose (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd, is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen gelegen op chromosoom 7q34. Het CFTR-gen codeert voor de productie van het eiwit "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", een door ATP-gereguleerd eiwit voor transport van chloride over het membraan van de epitheelcellen.

Hierbij functioneert het CFTR eiwit als een kanaal voor het transport van chloride-ionen in en uit cellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op epitheeloppervlakken zoals in de longen en de pancreas. 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. Daarnaast transporteert het verteringsstoffen van de alveesklier naar de dunne darm. 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 exocriene klieren een dik taai slijm produceren. Er vormen zich 'pluggen' van taai slijm in de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en in de darmen. Dit leidt tot progressief functieverlies van de betrokken organen.

Op dit moment zijn bijna 2000 mutaties in het CFTR-gen bekend, welke worden onderverdeeld in zes klassen op basis van de aard van de fysiologische verstoring. De F508del mutatie betreft een deletie van drie baseparen waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt. Deze mutatie valt onder de klasse II mutaties<sup>1</sup>. Bij 87,8% van de Nederlandse CF patiënten komt de F508del mutatie op ten minste één chromosoom voor. Ongeveer de helft van alle gevallen van CF wordt veroorzaakt door een homozygote F508del mutatie.<sup>[2, 3]</sup>

### 1.1.2 Symptomen

Recidiverende infecties van de luchtwegen (incl. longontsteking), door een verminderde natuurlijke afweer tegen bacteriën, staan vooral tijdens de kinderleeftijd op de voorgrond. Ook komen gastro-intestinale symptomen, zoals vorming van galstenen, slechte opname van voedingsstoffen, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie voor. Doordat bij mensen met CF voedsel minder efficiënt wordt opgenomen (door de verstoorde water-en-zout balans), zijn kinderen met CF vaak kleiner en lichter dan andere kinderen. Bij de volwassenen heeft de helft een BMI hoger dan 22.

Vaak is er sprake van episodes met een acute verslechtering van de respiratoire symptomen, zogenaamde pulmonale exacerbaties. Tijdens een opvlaming van CF kan er sprake zijn van symptomen zoals nieuwe of toegenomen hemoptoe, toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise/vermoeidheid/lethargie,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ,

<sup>1</sup> Klasse II: defect in de aanmaak en afwerking van het CFTR-eiwit. Aanmaak van het eiwit vindt plaats, maar met defecten in de structuur waardoor het niet of onvolledig beschikbaar komt. De F508del-mutatie beïnvloedt het CFTR-eiwit op meerdere manieren, voornamelijk door een defect te veroorzaken in cellulair verwerking en cellulair transport waardoor de hoeveelheid CFTR op het celoppervlak afneemt. De geringe hoeveelheid F508del0CFTR die het celoppervlak bereikt, heeft weinig open kanalen. Bij patiënten met een homozygote F508del mutatie verloopt de vouwing van het CFTR-eiwit abnormaal. Een aanzienlijk deel wordt afgebroken en het CFTR-eiwit dat wel het celoppervlak bereikt vertoont een gebrekkige activiteit.<sup>[1]</sup>

anorexia/gewichtsverlies, sinusale pijn of gevoeligheid, verandering in sinussecreties, veranderingen in klinisch onderzoek van de thorax, afname longfunctie met 10% of radiografische veranderingen indicatief voor longinfectie. Indien vanwege 4 of meer van deze symptomen een nieuwe of gewijzigde antibioticabehandeling noodzakelijk is, spreekt men bij CF over een pulmonale exacerbatie (Fuchs criteria).

De gemiddelde afname van de longfunctie (gemeten als expiratoir secondevolume (FEV<sub>1</sub>) bij patiënten met CF is ~1 - 3% per jaar.<sup>[4]</sup> Oudere CF patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus als gevolg van verlittekening van de pancreas (cystic fibrosis related diabetes), levercirrose en fertiliteitsstoornissen.<sup>[5]</sup> Wanneer de aandoening in ernst toeneemt, kunnen haemoptysis (ophoesten van bloed) en onherstelbare schade aan de longfunctie optreden. De chlorideconcentratie in het zweet is bij patiënten met CF verhoogd door verminderde terugresorptie over de celmembraan van epitheelcellen in de zweetklier. Ook de concentratie van natrium is verhoogd. De zweettest is positief als de concentratie Cl of Na hoger is dan 60 mmol/l en de ratio Cl/Na > 1. In gezonde personen is de ratio Cl/Na altijd < 1. Bij milde vormen van CF kan de zweettest negatief zijn. Daarom is bij blijvende klachten vervolgonderzoek nuttig. Aangezien de test een screeningstest is, dienen positieve testuitslagen bevestigd te worden met DNA-onderzoek.<sup>[3]</sup>

#### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De prevalentie van CF (cystische fibrose) is ongeveer 0,93 per 10.000 Europese inwoners.<sup>[6]</sup> De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting schat op basis van data in hun register (n=1549) dat circa 1575 Nederlanders CF of een CF-gerelateerde ziekte hebben. De verdeling van het percentage patiënten met een homozygote F508del-mutatie varieert tussen de CF-centra voor kinderen (50 tot 71%) en voor volwassenen (41 tot 57%).<sup>[2]</sup>

Het aantal patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie is in 2016 op basis van de rapportage van de Nederlandse CF registratie, door ZiN en Vertex geschat op 541. Hiervan hebben 43 patiënten een longtransplantatie ondergaan en komen derhalve niet in aanmerking voor behandeling met tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor of met lumacaftor/ivacaftor.<sup>[7]</sup>

#### 1.1.4 *Ernst*

Er is sprake van progressief functieverlies van de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en de darmen. Tijdens een pulmonale exacerbatie moet een patiënt nieuwe of extra antibiotica krijgen en kan het zijn dat de patiënt moet worden opgenomen in het ziekenhuis. Het functieverlies van de long met de leeftijd is de meest bepalende factor voor de prognose van patiënten met cystische fibrose.<sup>[4, 5, 3]</sup> Patiënten met CF verliezen gemiddeld 1 tot 3% aan longfunctie per jaar.<sup>[4]</sup> Irreversibele schade aan de longen is dan ook de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten. De mediane levensverwachting in Nederland bij CF-patiënten is de afgelopen 25 jaar toegenomen en ligt inmiddels boven de 40 jaar.<sup>[5, 3]</sup> De ernst van de ziekte wordt gedeeltelijk bepaald door het CFTR genotype van de patiënt. Het beloop van de ziekte bij een F508-del mutaties wordt als ernstig beschouwd. Vaak zijn er direct na de geboorte al aanwijzingen voor CF. Patiënten met de homozygote F508-del mutatie vertonen veelal ook een gestoorde zweettest, exocriene pancreasdisfunctie en chronische longinfecties.<sup>[8]</sup>

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De behandeling van CF door een homozygote F508-del mutatie bestaat uit correctie van het CFTR eiwit en aanvullende symptoomgerichte behandeling. Het enige geneesmiddel dat tot dusver is opgenomen in het GVS (sinds 2016) voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de

F508-del mutatie in het CFTR-gen, is het geneesmiddel lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) (200/125 mg tablet).<sup>[7]</sup> Dit middel richt zich op de oorzaak van CF (Lumacaftor corrigeert de vouwing van het afwijkende CFTR eiwit en ivacaftor verbetert het openen van CFTR in het membraan, zodat zouten kunnen passeren.) Het ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) is alléén in combinatie met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) geregistreerd voor de homozygote F508-del mutatie. Ivacaftor monopreparaat is dus geen vergelijkende behandeling.

De aanvullende symptoomgerichte behandeling staat beschreven in de landelijke richtlijn voor de diagnose en behandeling van CF uit 2007 (ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor staan hierin niet beschreven omdat deze zijn geregistreerd in 2014 en 2016), samengesteld door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS).<sup>[9]</sup> De symptoomgerichte behandeling 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). Verder worden kracht- en cardiotraining aangeraden, en vaccinatie tegen influenza, hepatitis A/B, pneumokokken en *Haemophilus Influenzae* type B. Mogelijke gevolgen van CF op langere termijn, zoals diabetes mellitus en een afname van mineraaldichtheid, moeten gescreend en behandeld worden. Bij patiënten met een FEV<sub>1</sub> lager dan 30% kan de mogelijkheid van een longtransplantatie overwogen worden.<sup>[9]</sup>

Als vergelijkende behandeling van tezacaftor/ivacaftor +ivacaftor is voor patiënten met homozygote F508-del mutatie alleen lumacaftor/ivacaftor beschikbaar als behandeling naast symptoom bestrijdende therapieën. Ivacaftor monotherapie is niet geregistreerd voor F508-del mutaties. In dit rapport wordt lumacaftor/ivacaftor daarom als vergelijkende behandeling beschouwd.

1.1.6 *Tezacaftor 100mg/ivacaftor 150mg (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor 150mg tablet (Kalydeco®)*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®)<sup>[10]</sup> en Ivacaftor (Kalydeco®)<sup>[11]</sup>

Tezacaftor/ivacaftor is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor 150 mg tabletten voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose (CF) van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie of die 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.

De fabrikant heeft tot nu toe alleen vergoeding aangevraagd voor tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor voor de CF patiënten met een homozygote F508-del mutatie.

1.1.6.2 Dosering  
De aanbevolen dosis is één Symkevi-tablet (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) 's ochtends en één ivacaftor 150 mg tablet (Kalydeco®) 's avonds.<sup>[10]</sup>

1.1.6.3 Werkingsmechanisme  
Tezacaftor is een selectieve CFTR-corrector die bindt aan het eerste 'Membrane

Spanning Domain' (MSD-1) van CFTR. Tezacaftor ondersteunt de cellulaire verwerking en het transport van normale of meervoudige mutante vormen van CFTR (waaronder F508del-CFTR) waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd toeneemt, wat tot een verhoogd chloridetransport leidt *in vitro*.<sup>[10]</sup>

Ivacaftor is een CFTR-potentiator die de 'channel-open probability' (of 'gating') van CFTR aan het celoppervlak versterkt zodat het chloridetransport toeneemt. Ivacaftor kan enkel werken wanneer het CFTR-eiwit aanwezig is aan het celoppervlak. Ivacaftor kan het CFTR-eiwit dat door tezacaftor aan het celoppervlak wordt afgeleverd versterken, wat tot een verdere verbetering van het chloridetransport leidt dan door elk van de werkzame stoffen alleen. De combinatie richt zich op het abnormale CFTR-eiwit door het verhogen van de hoeveelheid en de werking van CFTR aan het celoppervlak en doet vervolgens de hoeveelheid vloeistof aan het luchtwegoppervlak en de ciliaire slagfrequentie *in vitro* toenemen in humane bronchiale epitheelcellen afkomstig van CF-patiënten die homozygoot waren voor F508del. De precieze mechanismen waarmee tezacaftor de cellulaire verwerking en het transport van F508del-CFTR verbetert en ivacaftor F508del-CFTR versterkt, zijn niet bekend.<sup>[10]</sup>

- 1.1.6.4 Bijzonderheden  
De fabrikant heeft besloten om de vergoedingsaanvraag van tezacaftor/ivacaftor +ivacaftor te splitsen. Dit huidige rapport is alleen voor de indicatie cystische fibrose (CF) van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie. De aanvraag voor de andere deelindicatie, de heterozygote varianten, zullen op een later moment worden ingediend.  
Daarnaast zijn er studies die rapporteren over tezacaftor-ivacaftor in een triple therapie, met een extra toevoeging van CFTR correctoren (VX-445 and VX-659). Mogelijk worden deze in de toekomst ook geregistreerd.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) bij cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen vergeleken met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) in aanvulling op standaard symptomatische therapie?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Patiënten van 12 jaar of ouder met cystische fibrose veroorzaakt door een homozygote mutatie in het CFTR-gen.
- 1.2.3 *Interventie*  
Medicatie volgens het volgende schema: 1 tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg 's ochtends en één ivacaftor 150 mg tablet 's avonds en standaard symptomatische therapie
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Medicatie met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)<sup>2</sup> 400/250mg iedere 12 uur en standaard symptomatische therapie.

<sup>2</sup> Orkambi-tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van CF bij patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

### 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

#### Cruciale uitkomstmaten gunstige effecten:

Bij CF patiënten met pulmonale ziekte is het primaire behandeldoel het behoud of verbetering van de longfunctie en de vermindering van inflammatoir-geïnduceerde longschade. De door de EMA aanbevolen primaire uitkomstmaat is de absolute verandering in FEV<sub>1</sub>, als surrogaat uitkomstmaat voor de mortaliteit. De FEV<sub>1</sub> waarde is het volume lucht in liter dat na maximale inademing in één seconde kan worden uitgeademd. In de praktijk (en in klinische studies) wordt de FEV<sub>1</sub> waarde weergegeven als het percentage van de voorspelde waarde: percentage predicted FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>).<sup>[12]</sup> De voorspelde waarde is de referentiewaarde bij een gezond persoon, na correctie voor leeftijd, lengte, geslacht en ras. Volgens de CBO/NVALT richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Cystic Fibrose is de FEV<sub>1</sub> bij CF-patiënten geassocieerd met morbiditeit van de ziekte en met mortaliteit op de lange termijn.<sup>[9]</sup> De verwachte jaarlijkse achteruitgang van longfunctie bij CF patiënten is 2,5%. Een statistisch significante absolute verbetering van de ppFEV<sub>1</sub> wordt al als klinisch relevant beschouwd volgens de EMA, maar in de CF publicaties wordt een grens van 2,5% of hoger als klinisch relevant beschouwd.

Een FEV<sub>1</sub>-voordeel van een behandeling moet worden bevestigd met harde en klinisch relevante uitkomstmaten, zoals duur tot eerste pulmonale exacerbatie<sup>3</sup>, het aantal exacerbaties en het interval daartussen, het percentage patiënten met minder exacerbaties of langere intervalduur, het aantal en de duur van ziekenhuisopnamen vanwege een pulmonale exacerbatie en het aantal intraveneuze (antibiotische) behandelingen vanwege een pulmonale exacerbatie.<sup>[3]</sup>

De uitkomstmaat 'verstreken tijd tot eerste pulmonaire exacerbatie na start van de studie' is volgens de EMA de meest relevante uitkomstmaat voor patiënten, relevanter dan het totaal aantal exacerbaties en het aantal exacerbaties die leiden tot ziekenhuisopname of infusie met antibiotica.<sup>[13]</sup>

Een andere cruciale uitkomstmaat is de score op patiënt-gerapporteerde Cystische Fibrose Questionnaire-revised (CFQ-R) vragenlijst. De range van deze score loopt van 0 tot 100, waarbij hogere scores een hogere kwaliteit van leven aangeven met betrekking tot de respiratoire status. De EMA beschouwt deze vragenlijst echter meer als een symptoomscore dan als kwaliteit van leven score.<sup>[13]</sup> Een verschil van 4 punten in stabiele patiënten wordt gezien als een klinisch relevant verschil.<sup>[13]</sup>

#### Cruciale uitkomstmaten ongunstige effecten:

De uitkomstmaten 'ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'staken vanwege ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten. Omdat voor deze uitkomstmaten geen grenswaarde voor een klinisch relevant effect is vastgesteld, hebben wij de default waarde van 0,75 en 1,25 voor het relatief risico aangehouden.

### 1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Volgens de 'guideline clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis' van de EMA is een 6 tot 12 maanden follow-up vereist.

### 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Een randomised controlled trial (RCT) voor het onderzoek naar de effectiviteit van

<sup>3</sup> Nieuwe of gewijzigde antibioticabehandeling voor 4 of meer van de volgende symptomen: nieuwe of toegenomen hemoptoe, toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise/vermoeidheid/lethargie,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , anorexia/gewichtsverlies, sinusale pijn of gevoeligheid, verandering in sinussecreties, veranderingen in klinisch onderzoek van de thorax, afname longfunctie met 10%, radiografische veranderingen indicatief voor longinfectie.

tezacaftor/ivacaftor is qua design uitvoerbaar. Het bewijs voor de therapeutische waarde van tezacaftor/ivacaftor dient te zijn gebaseerd op de resultaten van een RCT.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

- `tezacaftor AND ivacaftor AND homozygous`
- `lumacaftor AND ivacaftor AND homozygous`

Geactiveerde filters: clinical trial, adolescent: 13-18, adult: 19+.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot 24 januari 2019.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen:

- Zorginstituut Nederland

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen:

- EMA
- NVALT

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

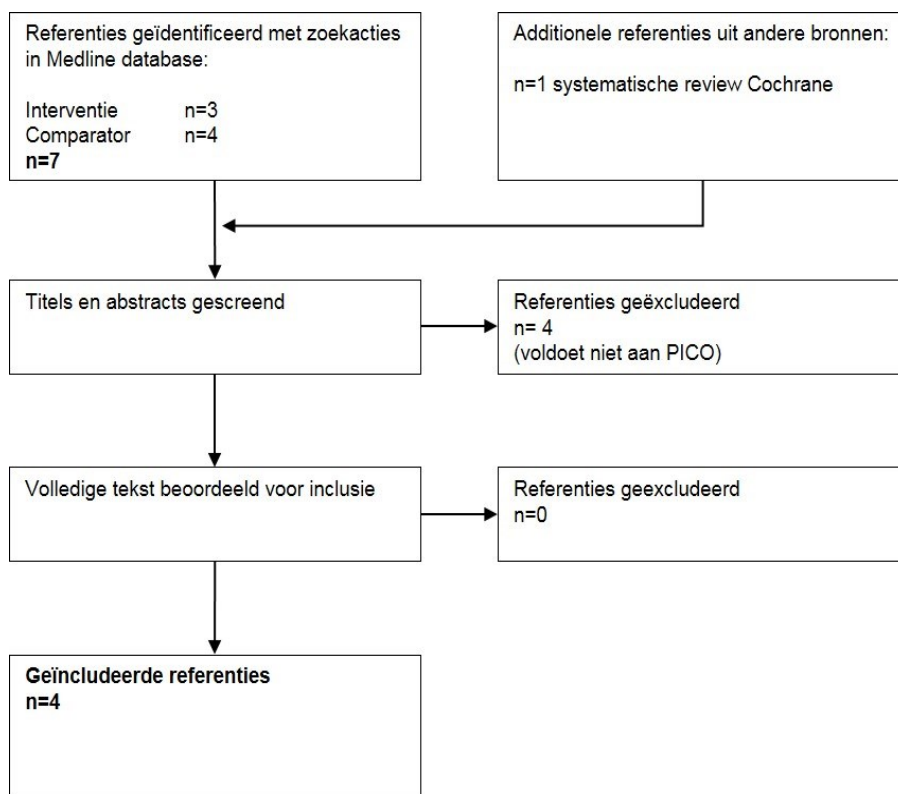
De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: In- en exclusie volgens indicatie van de aanvraag, er was geen verdere selectie nodig.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 6 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch (5 publicaties). De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.



De PICO van de systemische review van Cochrane<sup>[14]</sup> 'Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis' is breder dan die van dit rapport (kinderen geïncludeerd, heterozygote mutaties geïncludeerd.) De PICO's van de geselecteerde LUM/IVA en TEZ/IVA RCTs, matchen wel volledig met de indicatie in de vergoedingsaanvraag. Daarom is een indirecte vergelijking gemaakt tussen de uitkomsten van LUM/IVA en TEZ/IVA RCT's. Vanwege de hoge bewijslast van een Cochrane review, is het review wel meegenomen ter overweging bij het schrijven van de discussie.

#### Gunstige effecten

##### 3.1.1 Evidentie (Zie ook bijlage 4 voor GRADE tabel)

##### Omschrijving studie Tezacaftor-ivacaftor + ivacaftor (TEZ/IVA) versus placebo<sup>[15]</sup>

De effectiviteit en veiligheid van de combinatietherapie tezacaftor-ivacaftor + ivacaftor (vanaf nu TEZ/IVA) werd getest met een fase III, multicentrisch, placebogecontroleerde RCT bij CF patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie. De patiënten werden random ingedeeld volgens een 1:1 ratio voor behandeling met TEZ/IVA (1 tablet TEZ/IVA 100/150mg in de ochtend en 1 tablet 150mg IVA in de avond, zoals de geregistreerde dosis) of

placebo. Geïnccludeerde patiënten hadden een ppFEV<sub>1</sub> tussen  $\geq 40\%$  en  $\leq 90\%$ , passend bij leeftijd, geslacht en lengte van de patiënt. De diagnose CF werd bevestigd bij een zweet-chloride gehalte van tenminste 60 mmol/L. Patiënten met een voorgeschiedenis van kolonisatie met organismen die in verband zijn gebracht met een snellere verslechtering van de pulmonale status, zoals *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* of *Mycobacterium abscessus*, óf die bij de screening 2 of meer afwijkende leverfunctietests hadden (ALAT, ASAT, AF, GGT  $\geq 3$  x ULN of totaalbilirubine  $\geq 2$  x ULN) of ASAT of ALAT  $\geq 5$  x ULN, werden uitgesloten uit deze studie.

De primaire uitkomstmaat was het absolute verschil van de ppFEV<sub>1</sub> vanaf baseline in week 24, inclusief metingen op dag 15, en in week 4, 8, 12, 16 en week 24 (least squares). De belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren de relatieve verandering van de ppFEV<sub>1</sub> vanaf baseline na 24 weken, het aantal pulmonale exacerbaties gedurende 24 weken volgens de gemodificeerde Fuchs criteria<sup>4</sup>, en ten slotte de absolute verandering vanaf baseline in de respiratoire domain score op de Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised<sup>5</sup> (CFQ-R; 0-100) vragenlijst na 24 weken.

Bij gebruik van LUM/IVA is er een vastgesteld risico op respiratoire events. Vanwege respiratoire ongunstige effecten die geassocieerd zijn met het gebruik van LUM/IVA, werden patiënten in de TEZ/IVA trials extra gecontroleerd op respiratoire ongunstige effecten en geëvalueerd met post-dosering spirometrie.

De demografie en baseline karakteristieken, inclusief baseline longfunctie en CFQ-R, waren goed gebalanceerd tussen de TEZ/IVA versus placebo groep in de TEZ/IVA (EVOLVE<sup>[15]</sup> trial). De gemiddelde FEV<sub>1</sub>-waarde bij het begin van de studie bedroeg gemiddeld 60% van de voorspelde waarde. Van de 510 patiënten die gerandomiseerd (1:1) werden, kregen 509 patiënten ten minste één dosis studiemedicatie (100mg tezacaftor/dag en 2 maal daags 150mg ivacaftor) of placebo. In totaal bleven er 475 patiënten geïnccludeerd tot het einde van de trial na 24 weken. Daarna stroomden 231 (92%) patiënten van de interventiegroep en 230 (89%) van de patiënten van de placebogroep door in een openlabel vervolgstudie (studie 110/EXTEND trial).

#### Omschrijving studie lumacaftor-ivacaftor (LUM/IVA) versus placebo<sup>[16]</sup>

De werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor (vanaf nu LUM/IVA) bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (TRAFFIC en TRANSPORT) met 1.108 klinisch stabiele CF-patiënten. In beide onderzoeken werden de patiënten in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar 600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur, 400 mg lumacaftor elke 12 uur/250 mg ivacaftor<sup>6</sup> elke 12 uur óf placebo. De data van de onderzoeken TRAFFIC en TRANSPORT werden samengevoegd en gepubliceerd door Wainright et al.<sup>[16]</sup> Voor de beoordeling is alleen vergeleken met de uitkomsten van de geregistreerde dosis voor patiënten met CF van 12 jaar en ouder (400 mg lumacaftor elke 12 uur/250 mg ivacaftor elke 12 uur).

In de eerste trial werden 549 patiënten met CF van 12 jaar en ouder (gemiddelde

<sup>4</sup> Nieuwe of gewijzigde antibioticabehandeling voor 4 of meer van de volgende symptomen: nieuwe of toegenomen hemoptoe, toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise/vermoeidheid/lethargie,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , anorexia/gewichtsverlies, sinusale pijn of gevoeligheid, verandering in sinussecreties, veranderingen in klinisch onderzoek van de thorax, afname longfunctie met 10%, radiografische veranderingen indicatief voor longinfectie.

<sup>5</sup> een maat van respiratoire symptomen die relevant zijn voor patiënten met CF waaronder hoesten, sputumproductie en ademhalingsproblemen.

<sup>6</sup> Uiteindelijk geregistreerde dosering voor patiënten van 12 jaar en ouder.

leeftijd 25,1 jaar) geïnccludeerd, en in de tweede trial werden 559 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 25,0 jaar) geïnccludeerd. In beide trials hadden de patiënten bij de screening een ppFEV<sub>1</sub> tussen 40-90. Patiënten met een voorgeschiedenis van kolonisatie met organismen zoals *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* of *Mycobacterium abscessus*, of met 3 of meer abnormale leverfunctietesten (ALAT, ASAT, AF, GGT  $\geq$  3 maal de ULN of totale bilirubine  $\geq$  2 maal de ULN) werden uitgesloten.

De opzet en primaire en secundaire eindpunten van de LUM/IVA studie waren grotendeels gelijk aan die van de TEZ/IVA studie. Echter, de LUM/IVA studie werd gepowerd met als doel een verschil van de ppFEV<sub>1</sub> van 5% te detecteren tussen de verschillende behandelarmen (bij TEZ/IVA 2,5%). Daarbij werd ook het percentage patiënten gemeten met een relatieve toename van  $\geq$  5% van de ppFEV<sub>1</sub>.

Van de 1122 patiënten die gerandomiseerd werden in de LUM/IVA studie, kregen 1108 patiënten minstens 1 dosis studiemedicatie of placebo toegediend (full analysis set). De basale demografische kenmerken waren vergelijkbaar voor de verschillende studiegroepen, waaronder het gebruik van (andere) medicatie, gerelateerd aan CF. De gemiddelde FEV<sub>1</sub>-waarde bij het begin van de studie bedroeg 61% van de voorspelde waarde.[1]

#### Omschrijving LUM/IVA follow-up studie<sup>[17]</sup>

De PROGRESS studie is een gerandomiseerd, dubbelblind, roll-over extensie-onderzoek met als doel de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met LUM/IVA na te gaan. De behandeling werd gedurende 96 weken voortgezet zoals hierboven beschreven, en patiënten die eerst in de placebogroep zaten werden nu eveneens behandeld met LUM/IVA.

#### Resultaten

##### Longfunctie (cruciale uitkomstmaat, zie bijlage 4 GRADE tabel)

De behandeling met zowel TEZ/IVA als met LUM/IVA leidde tot een statistisch significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub>.

Het behandelingsverschil tussen behandeling met TEZ/IVA en placebo voor het primaire eindpunt van gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 4,0 procentpunten (95%-BI: 3,1; 4,8; P < 0,0001). De gemiddelde verbetering in ppFEV<sub>1</sub> werd waargenomen bij de eerste beoordeling op dag 15 (3,4%) en bleef aanhouden gedurende de behandelingsperiode van 24 weken. Het absolute verschil met placebo valt in totaal groter uit (4,0 procentpunten (95%-BI: 3,1; 4,8; P < 0,0001) vanwege een afname van de longfunctie in deze groep van 1,3% na 24 weken, zoals te verwachten valt bij een jaarlijkse verslechtering van de longfunctie van 2,5% bij CF.

In beide onderzoeken met LUM/IVA (400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur) leidde de behandeling tot een statistisch significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> na 24 weken. In de gepoolde placebogroep verslechterde de absolute ppFEV<sub>1</sub> gemiddeld -0,32 punten (p=0,40). In de gepoolde analyse van de groep op behandeling met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur, was het verschil van de absolute verandering ten opzichte van placebo gemiddeld 2,8 procentpunten (95%BI: 1,8 tot 3,8) De gemiddelde verbetering in ppFEV<sub>1</sub> trad snel op (dag 15) en bleef gedurende de behandelingsperiode van 24 weken behouden. Op dag 15 was het behandelingsverschil 2,51 procentpunten voor de gemiddelde absolute verandering van ppFEV<sub>1</sub> ten opzichte van placebo gemeten vanaf de uitgangssituatie in de samengevoegde trials (P < 0,0001). De verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub> werden waargenomen ongeacht leeftijd, ziekte-intensiteit, geslacht en geografisch gebied. Uit de follow-up studie PROGRESS<sup>[17]</sup> kwam naar voren dat het behandelingseffect dat gemeten was na 24 weken niet werd behouden na 96 weken; de patiënten die in de LUM/IVA arm werden doorbehandeld, hadden na 96 weken een gemiddelde

verandering in de ppFEV<sub>1</sub> van 0,5 (95%BI: -0,7 tot 1,6) ten opzichte van baseline. In de TEZ/IVA studie was het relatieve verschil vanaf baseline (least squares) na 24 weken ten opzichte van placebo 6,8% (95% BI: 5,3-8,3), ten gunste van de TEZ/IVA behandeling. In de LUM/IVA studie was het relatieve verschil vanaf baseline 4,8% (95% BI: 3,0-6,6). De verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub> werden in beide studies waargenomen los van leeftijd, geslacht, ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie, kolonisatie met *Pseudomonas*, gelijktijdig gebruik van standaardmedicatie voor CF en geografisch gebied.

#### Pulmonale exacerbaties (cruciale uitkomstmaat, zie bijlage 4)

Het aantal pulmonale exacerbaties binnen 24 weken gemeten, werd omgerekend naar het aantal verwachte exacerbaties per jaar. Dit was in de TEZ/IVA groep 0,64 events per jaar en 0,99 events per jaar in de placebogroep, wat neerkomt op een rate ratio pulmonale exacerbaties van 0,65 (95% BI: 0,48 tot 0,88). In de samengevoegde analyse van LUM/IVA (400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur; n=369) was het relatieve percentage van exacerbaties tot en met week 24 0,61 (P < 0,0001), wat een daling van 39% betekent in vergelijking met placebo. Het omgerekende percentage exacerbaties per jaar bedroeg 0,70 in de groep die LUM/IVA kreeg en 1,14 in de placebogroep. De waarden van de placebogroepen van LUM/IVA en TEZ/IVA komen dus sterk overeen en zijn valide voor het maken van een indirecte vergelijking.

De event rate per jaar van pulmonale exacerbaties waarbij een IV antibioticum noodzakelijk was, was 0,32 in de TEZ/IVA groep en 0,95 in de placebogroep (niet beschreven voor de LUM/IVA studie). De rate ratio pulmonale exacerbaties waarbij IV antibioticum noodzakelijk was komt daarmee uit op 0,53 (95%BI: 0,34 tot 0,82). Beide ratio's zijn statistisch significant.

#### Patiënt rapportage van respiratoire klachten (CFQ-R) (cruciale uitkomstmaat, zie bijlage 4)

De absolute verandering in de score voor respiratoir domein van de CFQ-R in week 24 bedroeg -0,1 (95% BI: -1,6 tot 5,0) in de placebogroep en 5,0 (95% BI: 3,6 tot 6,5) in de TEZ/IVA groep. Het verschil bedraagt 5,1 punten (95% BI: 3,2 tot 7,0) in het voordeel van de TEZ/IVA groep. De absolute verandering in de score voor respiratoir domein van de CFQ-R in week 24 bedroeg 1,9 in de placebogroep en 4,1 in de LUM/IVA groep, en komt daarmee uit op een behandelingsverschil na 24 weken van 2,2 punten in het voordeel van de LUM/IVA groep. Het percentage proefpersonen met een minimaal klinisch relevant verschil, een verhoging van ten minste 4 punten ten opzichte van de uitgangssituatie, bedroeg 51,1% voor TEZ/IVA en 35,7% voor de placebogroep in week 24 (OR 2,17; 95% BI: 1,47 tot 3,21).

### 3.1.2 *Discussie*

#### Longfunctie

De verwachte absolute jaarlijkse achteruitgang van de FEV<sub>1</sub> bij patiënten met CF is gemiddeld 2,5%. Een willekeurige maar significante toename van de ppFEV<sub>1</sub> ten opzichte van de placebo wordt door de CHMP als klinisch relevant beschouwd.<sup>[13]</sup> De TRAFFIC & TRANSPORT trials (LUM/IVA) werden gepowerd voor een toename van de ppFEV<sub>1</sub> van ten minste 5%, terwijl de TEZ/IVA studie was gepowerd voor een toename van de ppFEV<sub>1</sub> van 2,5%.

Met een toename van 4,0 procentpunten (met 3,1 procentpunten als ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval) is het placebogecontroleerde behandelingsverschil van TEZ/IVA op de ppFEV<sub>1</sub> klinisch relevant (>2,5%) De toename van 2,8 procentpunten (met als ondergrens 1,8 procentpunten) suggereert waarschijnlijk

eveneens een klinisch relevant, placebogecontroleerd behandelingseffect voor LUM/IVA. De kwaliteit van het bewijs voor de indirecte vergelijking van deze effecten is redelijk. Vanwege de noodzaak voor een indirecte vergelijking is met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. We concluderen daarom dat op basis van de indirecte vergelijking, het waarschijnlijk is (bewijs van redelijke kwaliteit) dat de effecten op ppFEV1 van LUM/IVA en TEZ/IVA vergelijkbaar zijn.

In het Cochrane review Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis<sup>[14]</sup> wordt dezelfde conclusie getrokken over de gunstige effecten van LUM/IVA en TEZ/IVA in de discussie sectie:

“The efficacy outcomes (primary and secondary) for the tezacaftor-ivacaftor Phase 3 study were very similar to those reported with lumacaftor-ivacaftor (Taylor-Cousar 2017). After 24 weeks the participants allocated to tezacaftor-ivacaftor had a 4.0% improvement in their absolute change in FEV1 compared to those who received placebo”.

#### Pulmonale exacerbaties

Pulmonale exacerbaties zijn volgens de EPAR een belangrijke klinische parameter omdat deze zijn gecorreleerd met een achteruitgang van de longfunctie op lange termijn en met een verminderde levensverwachting.

Behandeling met TEZ/IVA resulteerde in een significante placebogecontroleerde rate reductie van 0,35 voor optreden van exacerbaties per jaar in het voordeel van TEZ/IVA. Deze relatieve reductie van pulmonale exacerbaties van 35,3% wordt beschouwd als klinisch relevant<sup>[18]</sup>, en is waarschijnlijk vergelijkbaar met de reductie van exacerbaties bij behandeling met LUM/IVA (39%).

De kwaliteit van het bewijs voor de indirecte vergelijking van deze effecten is redelijk. Vanwege de noodzaak voor een indirecte vergelijking is met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. We concluderen daarom dat op basis van de indirecte vergelijking, het waarschijnlijk is (bewijs van redelijke kwaliteit) dat de effecten op pulmonale exacerbaties van LUM/IVA en TEZ/IVA vergelijkbaar zijn.

De uitkomstmaat ‘verstreken tijd tot eerste pulmonaire exacerbatie na start van de studie’ is volgens de EMA een relevante uitkomstmaat voor patiënten, relevanter dan het totaal aantal exacerbaties en het aantal exacerbaties welke leiden tot ziekenhuisopname of infusie met antibiotica.<sup>[13]</sup> Alhoewel vermeld staat in de publicatie dat deze uitkomstmaat gemeten is, staan er geen uitkomsten in de studies genoemd of moeten deze afgelezen worden uit een grafiek (reportage bias)<sup>7</sup>. De hazard ratio voor tijd-tot-eerste pulmonaire exacerbatie waarbij antibiotica via IV noodzakelijk was, staat berekend in de EPAR. Deze was in het voordeel van TEZ/IVA (0,553 p= 0,008). Echter het aantal patiënten met exacerbaties was laag binnen de onderzoeksperiode van 24 weken (55/509: 10,8%).

#### Patiënt rapportage van respiratoire klachten (CFQ-R)

Zowel behandeling met LUM/IVA als met TEZ/IVA resulteert, t.o.v. placebo, in een significant positief effect op de CFQ-R score (2,2 punten en 5,1 punten, respectievelijk). De puntschatter van het effect van TEZ/IVA ligt boven de klinische relevantie grens van 4 punten, de puntschatter van het effect van LUM/IVA ligt onder deze grens. In beide gevallen doorkruist het betrouwbaarheidsinterval echter de klinische relevantiegrens. In geval van TEZ/IVA kunnen we daarom concluderen dat er waarschijnlijk sprake is van een klinisch relevant effect op respiratoire klachten gemeten middels de CFQ-R.

In tegenstelling tot de andere uitkomstmaten, zijn de effecten op de CFQ-R in de

<sup>7</sup> Omdat er verder geen ernstige biases werden gevonden, bleef het algehele kans op bias laag (zie Bijlage 4).

placebogroepen verschillend tussen de studies (+1,9 punten in LUM/IVA studie versus -0,1% in de TEZ-IVA studie). Het is onduidelijk wat de oorzaak is van deze verschillende effecten in de placebo-groepen. Echter omdat indirecte vergelijkingen gebaseerd zijn op onderliggende verschijscores, lijkt 1 niveau down-graden hier afdoende. Er is ook hier sprake van een indirecte vergelijking, dus is binnen GRADE 1 punt afgewaardeerd voor indirectheid. We concluderen derhalve dat er onzekerheid bestaat (redelijke kwaliteit van bewijs) over de vergelijkbaarheid van de effecten van TEZ/IVA en LUM/IVA op respiratoire klachten (middels CFQ-R). Daarnaast concluderen we dat het effect van TEZ/IVA, t.o.v. placebo, op respiratoire klachten (middels CFQ-R) waarschijnlijk (redelijke kwaliteit van bewijs) klinisch relevant is.

#### BMI

Als secundaire uitkomstmaat werd ook de BMI van de CF patiënten gemeten. Voor alle LUM/IVA en TEZ/IVA groepen en de placebo's nam de BMI gedurende de 24 weken toe. In de gepoolde analyse voor LUM/IVA bedroeg het absolute verschil in BMI versus placebo 0,24 (95%BI: 0,11 tot 0,37). Bij TEZ/IVA was het behandelingsverschil numeriek hoger in de studiemedicatie arm (0,18 kg/m<sup>2</sup>) dan in de placebogroep (0,12 kg/m<sup>2</sup>), echter was dit verschil niet statistisch significant.

#### Lange termijn effecten

Na 96 weken behandelen met LUM/IVA waren geen statistisch significante effecten meer meetbaar van de behandeling op de longfunctie gemeten met FEV<sub>1</sub>, ten opzichte van baseline (gemiddelde verandering in de ppFEV<sub>1</sub> van 0,5 t.o.v. baseline). Wel bleef de afname in het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisaties vanwege exacerbaties en exacerbaties waarvoor intraveneuze antibioticabehandeling nodig was, behouden. Voor TEZ/IVA zijn nog geen data na 96 weken gepubliceerd. Voor beide geneesmiddelen geldt dat studies op langere termijn zullen moeten uitwijzen of het behandelingsverschil van LUM/IVA en TEZ/IVA gehandhaafd blijft.

#### TEZ/IVA combinatietherapie versus TEZ monotherapie

Fase II en fase III studies naar het effect van TEZ/IVA laten een algehele consistente respons zien op de FEV<sub>1</sub> van behandelde patiënten. Het is opmerkelijk dat het effect van TEZ/IVA nooit met tezacaftor monotherapie werd vergeleken in fase III. Uit fase II studies is gebleken dat TEZ/IVA niet consistent superieur is aan tezacaftor monotherapie op de uitkomstmaat ppFEV<sub>1</sub>. Wel werd er een (onverklaarde) consistente grotere zweet chloride reductie gevonden met TEZ monotherapie ten opzichte van TEZ/IVA, dat de suggestie wekt dat TEZ monotherapie effectiever is dan de combinatietherapie TEZ/IVA met betrekking tot zweet chloride reductie. Echter over het algemeen genomen resulteerde de TEZ/IVA combinatie tot een groter effect op de ppFEV<sub>1</sub> dan monotherapie, en is gekozen om de combinatie TEZ/IVA verder te onderzoeken in fase III.

### 3.1.3

#### *Conclusie*

Uit een indirecte vergelijking tussen TEZ/IVA en LUM/IVA concluderen we dat de effecten op de ppFEV<sub>1</sub> en het aantal exacerbaties gelijkwaardig zijn (bewijs van redelijke kwaliteit). Er bestaat onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de effecten van TEZ/IVA en LUM/IVA op respiratoire klachten (middels CFQ-R), maar het effect van TEZ/IVA is, t.o.v. placebo, waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) klinisch relevant. Voor beide geneesmiddelen geldt dat studies op langere termijn zullen moeten uitwijzen of het behandelingsverschil gehandhaafd blijft.



## 3.2 Ongunstige effecten

### 3.2.1 Evidentie (zie ook Bijlage 4 GRADE tabel)

#### Frequentie van ongunstige effecten (zie ook tabel 2)

De proportie patiënten met ongewenste effecten was vergelijkbaar voor de LUM/IVA versus placebo (95,1% vs 95,9%) en TEZ/IVA versus placebogroepen (90,4% vs 95,0%). De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten gevonden in de studiemedicatie-armen waren mild tot matig van intensiteit voor zowel LUM/IVA en TEZ/IVA .

De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten in de SmPC waren voor LUM/IVA nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, neusverstopping, dyspneu, productieve hoest, toename sputum, abdominale pijn, bovenbuikpijn, diarree, misselijkheid, en bacteriën in het sputum. Voor TEZ/IVA waren de meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten in de SmPC nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, abdominale pijn, diarree, transaminaseverhogingen, rash en bacteriën in het sputum (zie tabel 2).

De ongewenste effecten die frequenter in de LUM/IVA groep dan in de placebogroep optraden, waren voornamelijk respiratoir (dyspneu en beklemmend gevoel op de borst) en gastro-intestinaal (misselijk en diarree). De ongewenste effecten die frequenter in de TEZ/IVA groep optraden vergeleken met placebo waren hoofdpijn, nasopharyngitis en misselijkheid. De meerderheid van bovenstaande effecten was mild tot matig van intensiteit voor zowel LUM/IVA en TEZ/IVA.

#### Ernstige ongunstige effecten (zie ook bijlage 4).

In de studies van LUM/IVA werden ernstige<sup>8</sup> ongunstige effecten gerapporteerd bij 28,6% van de patiënten in de placebogroep en bij 17,3% van de patiënten in de behandelarm van LUM/IVA. Er werd niet gerapporteerd bij hoeveel van de ernstige ongunstige effecten dit te wijten was aan de studiemedicatie. In de studie naar TEZ/IVA werd bij 18,2% van de patiënten in de placebogroep ernstige<sup>8</sup> ongunstige effecten gerapporteerd en bij 12,4% van de patiënten op TEZ/IVA. Bij 3 patiënten (1,2%) in de placebogroep en bij 5 patiënten (2,0%) in de TEZ/IVA groep werden de effecten beoordeeld als 'geassocieerd aan de studiemedicatie'.

In de TEZ/IVA studie hadden 66 patiënten (25,6%) in de placebogroep en 64 patiënten (25,5%) in de TEZ/IVA groep een ongunstig effect (ongeacht de ernst (CTCAE graad)) gerelateerd aan de behandeling. De aan de behandeling gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht de ernst (CTCAE graad)) niet zijn gerapporteerd in de LUM/IVA studie. Het maken van een indirecte vergelijking en een uitspraak doen over het vertrouwen in het bewijs is derhalve niet mogelijk.

De meest frequente ernstige<sup>8</sup> ongewenste effecten voor beide middelen waren infectieuze pulmonale exacerbaties, wat te verwachten valt bij patiënten met CF. Er waren geen ernstige lever-gerelateerde of respiratoire ongunstige effecten, zoals gerapporteerd bij gebruik van ivacaftor of LUM/IVA (in totaal hadden in de Traffic/Transport trials 7 patiënten ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan abnormale leverfunctie).

De incidentie van graad 3 tot 4<sup>9</sup> ongunstige effecten was 7,1% de TEZ/IVA groep en 8,5% in de placebogroep. De meerderheid van graad 3 tot 4 ongunstige effecten waren respiratoire en gastro-intestinale events.

<sup>8</sup> Serious adverse events: defined as adverse events (AEs) resulting in death, life-threatening AE, inpatient hospitalization or prolongation of hospitalization, persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, or congenital anomaly/birth defect.

<sup>9</sup> Graad 3: ernstig, graad 4: levensbedreigend.

#### Staken van de studie (zie ook bijlage 4).

In de LUM/IVA studies moesten 17 patiënten (4,6%) en 6 patiënten (1,6%) in de placebogroep vanwege ongunstige effecten staken met de studie. Omgerekend betekent dat dat er in de LUM/IVA groep 30 meer stakers waren per 1000 patiënten dan in de placebo groep. Bij TEZ/IVA was het aantal stakers vergeleken met placebo vergelijkbaar; zeven patiënten (2,8%) in de TEZ/IVA groep en 8 (3,1%) in de placebogroep moesten staken met de trial vanwege ongunstige effecten. In de TEZ/IVA groep waren er per 1000 patiënten 3 minder stakers. Het relatieve risico van LUM/IVA ten opzichte van placebo komt neer op 2,84 (95%BI: 1,13 tot 7,12) en het relatieve risico van TEZ/IVA ten opzichte van placebo komt neer op 0,90 (95%BI: 0,33 tot 2,44).

De ongunstige effecten die leidden tot staken van de studie bij ten minste 2 patiënten in de LUM/IVA groep omvatten verhoging van het creatine kinase level, hemoptysis, bronchospasme, dyspneu, pulmonale exacerbatie en rash. Er waren in de TEZ/IVA studie geen stakers vanwege respiratoire events. De incidentie van abnormale bevindingen op leverfunctietesten was laag en vergelijkbaar met de placebogroep. Bij beide LUM/IVA en TEZ/IVA waren er geen sterfgevallen ten gevolge van de studiemedicatie.

### 3.2.2

#### *Discussie*

Voor beide LUM/IVA en TEZ/IVA geldt dat de meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten gerelateerd zijn aan de gevolgen van ongecontroleerde CF. Gezien de multipale comorbiditeiten en co-medicatie binnen de studiepopulatie (vanwege CF), is de causaliteit van de geobserveerde ongewenste effecten moeilijk te achterhalen. De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten gevonden in de studiemedicatie-armen waren mild tot matig van intensiteit voor zowel LUM/IVA en TEZ/IVA.

Bij gebruik van LUM/IVA is er een vastgesteld risico op respiratoire events. Vanwege respiratoire ongunstige effecten die geassocieerd zijn met het gebruik van LUM/IVA, werden patiënten in de TEZ/IVA trials extra gecontroleerd op respiratoire ongunstige effecten en geëvalueerd met post-dosering spirometrie. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden, ook niet in patiënten die een slechte longfunctie hadden op baseline (ppFEV<sub>1</sub> lager dan 40%). Ook in het Cochrane review<sup>[14]</sup> 'Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis' wordt geconcludeerd over de ongunstige effecten in de discussie sectie: "There was no increased reporting of adverse events, in particular the early transient dyspnoea reported with the lumacaftor-ivacaftor combination, and no increased withdrawals of tezacaftor-ivacaftor participants compared to those receiving placebo". Verder staat er in het Cochrane review nog vermeld dat uit de PROGRESS vervolgstudie blijkt dat patiënten die 800 mg per dag lumacaftor kregen (n=80), er een statistisch significante mean (SE) verhoging van de systolische bloeddruk van 5,1 (1,5) mmHg werd gevonden, en een toename van 4,1 (1,2) mmHg van de diastolische bloeddruk.<sup>[14]</sup> Dit effect werd vooralsnog niet gevonden bij gebruik van TEZ/IVA.

Hepatische toxiciteit is een berucht ongunstig effect gerelateerd aan het gebruik van LUM/IVA en IVA monotherapie. Lever-gerelateerde ongunstige effecten kwamen voor in vergelijkbare frequenties tussen TEZ/IVA en placebo, en er werden in deze studie geen ernstig verhoogde transaminase levels gemeten. Echter waren er in de TEZ/IVA studie strengere exclusie criteria van kracht voor patiënten met een verminderde leverfunctie (bij de screening 2 of meer afwijkende leverfunctietests<sup>10</sup>)

<sup>10</sup> (ALAT, ASAT, AF, GGT  $\geq$  3 x ULN of totaalbilirubine  $\geq$  2 x ULN) of ASAT of ALAT  $\geq$  5 x ULN

dan in de trials voor LUM/IVA (bij screening 3 of meer afwijkende leverfunctietests<sup>10</sup>). Het is daarom niet mogelijk om een directe vergelijking te maken voor de hepatische toxiciteit van LUM/IVA ten opzichte van TEZ/IVA. Ondanks de lage incidentie van ongunstige effecten met betrekking tot de leverfunctie in de TEZ/IVA trial, is wel een waarschuwing opgenomen in de SmPC voor een potentieel risico op verhoogde transaminasen.

In de LUM/IVA trials moesten meer patiënten met de behandeling staken dan in de placebogroep, maar in de TEZ/IVA trial was het aantal stakers tussen de behandelarm en de placebo gelijk. Door het kleine aantal events en de brede 95% betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of LUM/IVA en TEZ/IVA ten opzichte van placebo leiden tot een klinisch relevante verhoging of verlaging van het aantal stakers van de behandeling. Derhalve is de kwaliteit van het bewijs voor de indirecte vergelijking met 1 stap afgewaardeerd voor imprecisie. Omdat er tevens sprake is van een indirecte vergelijking is de kwaliteit van het bewijs voor de vergelijking van TEZ/IVA en LUM/LIVA met betrekking tot het aantal stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten laag. In beide gevallen is echter sprake van een klein absoluut risicoverschil vanwege de lage incidenties van staken. Er werden in de trial van TEZ/IVA geen ernstige lever-gerelateerde of respiratoire ongunstige effecten gevonden, zoals gerapporteerd bij gebruik van ivacaftor of LUM/IVA.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten gevonden in de LUM/IVA en TEZ/IVA trials waren mild tot matig van intensiteit. Het is niet mogelijk om een vergelijking te maken tussen de hepatische toxiciteit van LUM/IVA ten opzichte van TEZ/IVA vanwege verschillen in exclusiecriteria. De aan de behandeling gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht de ernst) niet zijn gerapporteerd in de LUM/IVA studie en daarom was het niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken met TEZ/IVA.

Voor de uitkomstmaat 'staken met de behandeling' moest worden afgewaardeerd vanwege de indirecte vergelijking tussen TEZ/IVA en LUM/IVA en vanwege imprecisie. Er was een klein absoluut risicoverschil vanwege de lage incidenties van staken. Het is erg onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of LUM/IVA en TEZ/IVA ten opzichte van placebo leiden tot een klinisch relevante verhoging of verlaging van het aantal stakers van de behandeling.

Ten slotte werden voor TEZ/IVA geen ernstige lever-gerelateerde of respiratoire ongunstige effecten gevonden, zoals gerapporteerd bij gebruik van ivacaftor of LUM/IVA. Het is mogelijk dat TEZ/IVA een iets gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan LUM/IVA.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

Tabel 2: Ongunstige effecten van TEZ/IVA vergeleken met LUM/IVA in aanvulling op standaard symptomatische therapie bij patiënten met cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen.

	<b>TEZ/IVA</b>	<b>LUM/IVA</b>
meest frequent	<p><b>zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>):</b> nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, abdominale pijn, diarree, transaminaseverhogingen, rash, bacteriën in het sputum</p> <p><b>vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>):</b> bijholteverstopping, misselijkheid, rhinitis, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, farynx-erytheem, borstgezwel.</p>	<p><b>zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>):</b> nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, neusverstopping, dyspneu, productieve hoest, sputum toegenomen, abdominale pijn, bovenbuikpijn, diarree, misselijkheid, bacteriën in het sputum.</p> <p><b>vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>):</b> bovenste luchtweginfectie, rhinitis, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, afwijkende ademhaling, orofaryngeale pijn, bijholteverstopping, rinorroe, farynx-erytheem, transaminaseverhogingen, rash, onregelmatige menstruatie, dysmenorroe, metrorragie, borstgezwel.</p>
ernstig	Geen genoemd in SmPC.	Hepatobiliaire voorvallen (verhogingen transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie) bij ten minste 0,5% van de behandelde patiënten.



### 3.3 Ervaring

De ervaring met TEZ/IVA met ivacaftor is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met TEZ/IVA vergeleken met LUM/IVA

	<b>TEZ/IVA</b>	<b>LUM/IVA</b>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x (2018)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		x (2016)
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

#### 3.3.1

##### *Conclusie*

Er is beperkte ervaring met TEZ/IVA met ivacaftor, en er is voldoende ervaring met LUM/IVA.

### 3.4

#### **Toepasbaarheid**

De belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen TEZ/IVA en LUM/IVA staan hieronder beschreven:

##### *Specifieke groepen*

Hepatische toxiciteit is gerelateerd aan het gebruik van LUM/IVA en IVA monotherapie. Er waren in de TEZ/IVA studie strengere exclusie criteria van kracht voor patiënten met een verminderde leverfunctie (max 2 afwijkende leverfunctietests) dan in de trials voor LUM/IVA (max 3 afwijkende leverfunctietests). Een waarschuwing voor een potentieel risico op verhoogde transaminasen is ook opgenomen in de SmPC van TEZ/IVA.

##### *Interacties*

###### CYP3A

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A, terwijl tezacaftor en ivacaftor geen sterke inductoren/remmers van CYP3A zijn. De dosis van zowel lumacaftor- of tezacaftor /ivacaftor moet worden verlaagd wanneer wordt gestart met krachtige/matige CYP3A-remmers (zie SmPC's voor dosisaanpassingen). Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren wordt niet aanbevolen bij gebruik van LUM/IVA of TEZ/IVA.

###### P-gp

*In-vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat lumacaftor zowel een remmend als inducerend effect op P-gp kan hebben. Een klinisch onderzoek met ivacaftor in monotherapie heeft aangetoond dat ivacaftor een zwakke remmer van P-gp is. Gelijktijdig gebruik van LUM/IVA met P-gp-substraten kan de blootstelling aan deze substraten veranderen.

De blootstelling aan M2-TEZ (een metaboliet van tezacaftor) kan toenemen door remmers van P-gp. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer P-gp-remmers samen met TEZ/IVA worden gebruikt.

Toediening van TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, waardoor het therapeutisch effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische index, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus, zijn voorzichtigheid en gepaste controle geboden.

#### CYP2C8, CYP2C9

Gelijktijdig gebruik van LUM/IVA kan de blootstelling aan CYP2C8- en CYP2C9-substraten veranderen, de blootstelling aan CYP2C19-substraten verminderen en de blootstelling aan CYP2B6-substraten aanzienlijk verminderen.

#### CYP1A2, CYP2B6

Voorzichtigheid en gepaste controle zijn geboden wanneer TEZ/IVA gelijktijdig wordt toegediend met substraten van CYP1A2 met een smalle therapeutische breedte (zoals theofylline) of CYP2B6 (zoals bupropion).

#### Hormonale anticonceptiva

Orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare anticonceptiva, zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met LUM/IVA. TEZ/IVA is onderzocht met een oraal anticonceptivum op basis van oestrogeen/progesteron en er werd vastgesteld dat het géén significant effect had op de blootstelling aan het hormonaal anticonceptivum. Er wordt verwacht dat TEZ/IVA en ivacaftor de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva niet wijzigen. Zwangerschap bij CF is in vele gevallen ongewenst vanwege de slechte gezondheidstoestand waardoor een betrouwbare anticonceptie voor patiënten met CF van groot belang is.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij patiënten met CF die LUM/IVA kregen, zijn verhoogde transaminasen vaak gemeld. In sommige gevallen werden deze verhogingen in verband gebracht met gelijktijdige verhogingen in het totale serumbilirubine.

Respiratoire voorvallen (bijv. ongemak op de borst, dyspneu en abnormale ademhaling) kwamen vaker voor tijdens het opstarten van de behandeling met LUM/IVA. Ernstige respiratoire voorvallen werden vaker gezien bij patiënten met een  $ppFEV_1 < 40$  en kunnen tot stopzetting van LUM/IVA leiden. Het veiligheidsprofiel van TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor, waaronder respiratoire voorvallen (bijv. borstongemak, dyspneu en afwijkende ademhaling), was over het algemeen vergelijkbaar met dat van alle subgroepen van patiënten, met inbegrip van de analyse volgens leeftijd, geslacht en  $ppFEV_1$  in de uitgangssituatie.

Na het opstarten van LUM/IVA is bij sommige patiënten ook een tijdelijke daling in  $FEV_1$  waargenomen. Dit effect is niet beschreven in de SmPC van TEZ/IVA. Er is geen ervaring met het opstarten van de behandeling met LUM/IVA bij patiënten met pulmonale exacerbatie en het is niet raadzaam om de behandeling op te starten bij patiënten met pulmonale exacerbatie. Deze waarschuwing staat niet vermeld in de SmPC van TEZ/IVA.

Bij sommige patiënten die met LUM/IVA werden behandeld (0,9%), is een verhoogde bloeddruk waargenomen. De bloeddruk moet bij alle patiënten tijdens de behandeling met LUM/IVA periodiek worden gecontroleerd. Verhoogde bloeddruk werd niet als effect waargenomen bij de behandeling met TEZ/IVA.

### 3.4.1

#### *Discussie*

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A, terwijl tezacaftor en ivacaftor geen sterkte inductoren/remmers van CYP3A zijn. belangrijkste verschillen betreffen



gebruik van immunosuppressiva, benzodiazepines (midazolam en triazolam) en hormonale contraceptiva, welke niet worden aanbevolen in combinatie met LUM/IVA maar welke wél gebruikt kunnen worden in combinatie met TEZ/IVA. Er wordt verwacht dat tezacaftor en ivacaftor de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva niet wijzigen. Er zijn minder waarschuwingen en voorzorgen bekend voor TEZ/IVA vergeleken met LUM/IVA.

#### 3.4.2

##### *Conclusie*

TEZ/IVA is iets breder toepasbaar dan LUM/IVA omdat TEZ/IVA geen sterk effect heeft op CYP3A, LUM/IVA heeft dat wel.

### 3.5 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor monopreparaat is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van TEZ/IVA vergeleken met LUM/IVA

	<i>TEZ/IVA en ivacaftor</i>	<i>LUM/IVA</i>
Toedieningswijze	1 Tablet 's ochtends TEZ/IVA 's avonds IVA mono	2 Tabletten (steeds gelijk) LUM/IVA
Toedieningsfrequentie	Elke 12 uur	Elke 12 uur

#### 3.5.1 Conclusie

Het gebruiksgemak van TEZ/IVA vergeleken met LUM/IVA is bijna gelijk. Beide moeten elke 12 uur worden ingenomen, alleen bij de TEZ/IVA behandeling wordt 's ochtends een andere tablet genomen dan 's avonds. Anderzijds hoeft bij TEZ/IVA maar 1 tablet geslikt te worden, en bij LUM/IVA twee per keer.

### 3.6 Eindconclusie therapeutische waarde

Uit een indirecte vergelijking tussen TEZ/IVA en LUM/IVA concluderen we dat de effecten op de ppFEV<sub>1</sub> en het aantal exacerbaties gelijkwaardig zijn (bewijs van redelijke kwaliteit). Er bestaat onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de effecten van TEZ/IVA en LUM/IVA op respiratoire klachten (middels CFQ-R), maar het effect van TEZ/IVA is, t.o.v. placebo, waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) klinisch relevant. Voor beide geneesmiddelen geldt dat studies op langere termijn zullen moeten uitwijzen of het behandelingseffect gehandhaafd blijft.

De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten gevonden in de LUM/IVA en TEZ/IVA trials waren mild tot matig van intensiteit. Het is niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken tussen de hepatische toxiciteit van LUM/IVA ten opzichte van TEZ/IVA. De aan de behandeling gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht de ernst) niet zijn gerapporteerd in de LUM/IVA studie en daarom was het niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken met TEZ/IVA. Voor de uitkomstmaat 'staken met de behandeling' moest worden afgewaardeerd vanwege de indirecte vergelijking tussen TEZ/IVA en LUM/IVA en vanwege imprecisie. Er was een klein absoluut risicoverschil vanwege de lage incidenties van staken. Het is erg onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of LUM/IVA en TEZ/IVA ten opzichte van placebo leiden tot een klinisch relevante verhoging of verlaging van het aantal stakers van de behandeling. Er werden voor TEZ/IVA geen ernstige lever-gerelateerde of respiratoire ongunstige effecten gevonden, zoals gerapporteerd bij gebruik van ivacaftor of LUM/IVA. Het is mogelijk dat TEZ/IVA een iets gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan LUM/IVA.

Wat betreft de ervaring met deze geneesmiddelen is er beperkte ervaring met TEZ/IVA en er is voldoende ervaring met LUM/IVA. Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A, terwijl tezacaftor en ivacaftor geen sterke inductoren/remmers van CYP3A zijn. Er zijn in de SmPC minder waarschuwingen en voorzorgen beschreven voor TEZ/IVA vergeleken met LUM/IVA. TEZ/IVA is hierdoor iets breder toepasbaar dan LUM/IVA.

Samenvattend, TEZ/IVA heeft, net als LUM/IVA, een waarschijnlijk klinisch relevant gunstig effect op de PPFEV<sub>1</sub> en het aantal pulmonale exacerbaties. Langere termijn studies zullen moeten uitwijzen of het behandelingseffect gehandhaafd blijft. Het effect van TEZ/IVA is (tenminste t.o.v. placebo) waarschijnlijk klinisch relevant. De ongunstige effecten van TEZ/IVA zijn acceptabel en het veiligheidsprofiel van TEZ/IVA is mogelijk iets gunstiger dan dat van LUM/IVA. De eindconclusie luidt: TEZ/IVA heeft een therapeutische gelijke waarde t.o.v. LUM/IVA bij CF patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508-del mutatie.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies (met nieuwe toevoegingen gemarkeerd)

Patiënten met cystische fibrose (CF), ook wel taaislijmziekte of mucoviscidose genoemd, worden primair behandeld in een CF-centrum. Onderdelen van de behandeling zijn: fysiotherapie met aandacht voor speciale ademhalingstechnieken en conditietraining. Verder: calorierijke voeding met suppletie van vitamines en zo nodig pancreatine. Behandel luchtweginfecties snel met antibiotica, geef mucolytische therapie en 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR)-modulatoren bij bepaalde genmutaties.

In studies tot 24 weken is aangetoond dat lumacaftor 800 mg /ivacaftor 500 mg een beperkte verbetering geeft van de longfunctie met 3% en tevens een vermindering van het aantal (ernstige) pulmonale exacerbaties bij patiënten  $\geq 12$  jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. De werkzaamheid van tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor monopreparaat na 24 weken is vergelijkbaar met de werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor. Na 96 weken behandelen zijn geen statistisch significante effecten meer van een gecombineerde lumacaftor/ivacaftor behandeling op de longfunctie, ten opzichte van baseline. Wel blijft de afname in het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisaties en intraveneuze antibioticabehandeling behouden. Voor tezacaftor/ivacaftor zijn nog geen lange-termijn data gepubliceerd. In een studie tot 24 weken is aangetoond dat lumacaftor 400 mg /ivacaftor 500 mg de longfunctie verbetert bij patiënten van 6 t/m 11 jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. Meer gegevens over het behandel-effect op de lange termijn zijn gewenst, mede in verband met het beperkte effect en natuurlijk beloop van de ziekte. Tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor is niet geregistreerd voor patiënten van 6 t/m 11 jaar.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, Jaar, naam trial</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
Taylor-Cousar JL, 2017 <sup>[15]</sup> 'EVOLVE'	Fase III RCT FU: 24 weken	510	12 jaar en ouder; CF door homozygote CFTR Phe508 deletie	<b>Tezacaftor-ivacaftor</b> (100mg teza per dag en twee keer 150mg iva) of placebo.	Primair: absolute verschil in ppFEV <sub>1</sub> . Voornaamste secundair: relatief verschil ppFEV <sub>1</sub> , aantal pulmonale exacerbaties na 24 weken, absoluut verschil van bs in BMI na 24 weken, absolute verschil in CFQ-R vanaf bs na 24 weken.	
<u>Ter ondersteuning:</u> Studie 110 'EXTEND'	Fase III, open label, rollover extensie studie FU: 96 weken	870	Patiënten uit o.a. EVOLVE studie	Rollover model: <b>Actief</b> ♦ <b>Tezacaftor-ivacaftor</b> <b>Placebo</b> ♦ <b>Tezacaftor-ivacaftor</b>	Werkzaamheid en veiligheid.	Nog niet gepubliceerd. Interim analyse.

Wainwright CE, 2015 <sup>[16]</sup> 'TRAFFIC & TRANSPORT'	2 Fase III RCTs FU: 24 weken	1108	12 jaar en ouder; CF door homozygote CFTR Phe508 deletie	<b>Lumacaftor-ivacaftor</b> (600/dag of 400 mg/12u luma en twee keer 250mg iva per dag) of placebo.	Primair: absolute verschil in ppFEV <sub>1</sub> . Voornaamste secundair: Relatieve verandering ppFEV <sub>1</sub> , absolute verandering van BS week 24 in BMI, absolute verandering van BS op week 24 CFQ-R, % of patiënten met relatieve toename van BS van 5% of hoger in de ppFEV <sub>1</sub> , aantal pulmonale exacerbaties na week 24.	
Konstan MW, 2017 <sup>[17]</sup> 'PROGRESS'	Fase III, open label extensie studie van 'TRAFFIC & TRANSPORT': FU: 96 weken	1030	Patiënten uit TRAFFIC & TRANSPORT studies.	<b>Lumacaftor-ivacaftor</b> 600/dag en twee keer 250mg iva per dag óf 400 mg/12u luma en twee keer 250mg iva per dag.	Primair: lange termijn veiligheid. Voornaamste secundair: absolute en relatieve verandering vanaf BS in ppFEV <sub>1</sub> , absolute verandering vanaf BS in BMI, BMI-leeftijd z-score, CFQ-R na 24 weken, aantal pulmonale exacerbaties, aantal ptt met pulmonale exacerbaties met ziekenhuisopname/IV antibiotica.	
<u>Ter ondersteuning:</u> Southern et al, 2018 <sup>[14]</sup>	Cochrane systematische review	1898 ptt met combinatie therapie (6 RCTs)	Patiënten met CF door klasse II CFTR mutaties	Onder andere: <b>Lumacaftor-ivacaftor</b> of <b>tezacaftor-ivacaftor</b> vergeleken met placebo.	Kwaliteit van leven, verschil in ppFEV <sub>1</sub> , bloeddruk	Patiëntenpopulatie inclusief kinderen en heterozygote mutaties.



DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

Afkortingen bijlage 1:

BMI: body mass index

BS: baseline

CF: cystische fibrose

CFQ-R: cystische fibrose questionnaire-revised, range 0-100, hogere scores geven hogere kwaliteit van leven aan met betrekking tot respiratoire status.

CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Phe508 of F508: fenaline 508, locatie van de homozygote CF variant.

ppFEV1: percentage predicted FEV1. De voorspelde waarde is de referentiewaarde bij een gezond persoon, na correctie voor leeftijd, lengte, geslacht en ras.

Ptt: patiënten

RCT: randomized controlled trial

Definitie Pulmonale exacerbatie:

Volgens gemodificeerde Fuchs criteria: Nieuwe of gewijzigde antibioticabehandeling voor 4 of meer van de volgende symptomen: nieuwe of toegenomen hemoptoe, toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise/vermoeidheid/lethargie,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , anorexia/gewichtsverlies, sinusale pijn of gevoeligheid, verandering in sinussecreties, veranderingen in klinisch onderzoek van de thorax, afname longfunctie met 10%, radiografische veranderingen indicatief voor longinfectie.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
<b>Tezacaftor:</b>	
Davies JC, 2018	Studie betreft een triple combinatie, VX-659-tezacaftor-ivacaftor.
Keating D, 2018	Studie betreft een triple combinatie, VX-445-tezacaftor-ivacaftor.
<b>Lumacaftor:</b>	
Donaldson SH, 2017	Publicatie beschrijft studie naar Cavosonstat.
Boyle MP, 2014	Primaire surrogaat uitkomstmaat is verandering in zweet chloride concentratie, laag patiënten aantal.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[10]</sup>	2018	Samenvatting van de productkenmerken tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat
EMA / CBG <sup>[19]</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken LUMACAFTOR/IVACAFTOR
EMA / CBG <sup>[18]</sup>	2018	European Public Assessment Report (EPAR) tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat
CHMP <sup>[13]</sup>	2012	Report CF RCT endpoints workshop
NVALT/CBO <sup>[9]</sup>	2008	Richtlijn diagnostiek en behandeling cystic fibrosis
ECFS <sup>[20]</sup>	2018	ECFS best practice guidelines: the 2018 revision
ZorginstituutNL <sup>[3]</sup>	2014	FT-rapport Kalydeco
RIZIV <sup>[1]</sup>	2016	Evaluatierapport ORKAMBI

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## Bijlage 4: GRADE Certainty assessment voor indirecte vergelijking tussen TEZ/IVA en LUM/IVA

'TEZ/IVA versus LUM/IVA voor cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar of ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen'.

Certainty assessment							Absoluut effect		Relatief effect		Kwaliteit van bewijs <sup>3</sup>	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lum/iva versus placebo	tez/iva + iva versus placebo	lum/iva versus placebo	tez/iva + iva vs. placebo		

PPFEV1 (gemiddelde van week 16 en 24) (follow up: 24 weken; Scale from: 0 tot 100%) Klinische relevantie grens = 2,5%

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	niet gevonden	Mean, percentage points (95% BI): 2,5 (NB) vs -0,32 (NB)  <b>Vershil: 2,8 (BI: 1,8 – 3,8) p&lt;0,001</b>	Mean, percentage points (95% BI): 3,4(2,7-4,0) vs -0,6(-1,3-0,0)  <b>Vershil: 4,0 (BI: 3,1 – 4,8) p&lt;0,001</b>	Relative change percentage (95% BI): 4,6 (NB) Vs -0,17 (NB)  <b>Vershil: 4,8 (BI: 3,0-6,6) p&lt;0,001</b>	Relative change percentage (95% BI): 6,3 (5,1-7,4) vs -0,5 (-1,7-0,6)  <b>Vershil: 6,8 (BI: 5,3 – 8,3) p&lt;0,001</b>	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	---	---	--	--	------------------	----------

Aantal exacerbaties (follow up: 24 weken). Geen klinische relevantie grens bekend, default grenzen 0,75 tot 1,25

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	niet gevonden	Events (jaarlijks event rate) 152 (0,70) vs 251 (SD 1,14)  <b>Rate ratio: 0,61 (0,49-0,76) p&lt;0,001</b>	Events (jaarlijks event rate) 78 (0,64) vs 122 (0,99)  <b>Rate ratio: 0,65 (0,48-0,88) p 0,005</b>	-	-	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	---	--	---	---	------------------	----------

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

Certainty assessment							Absoluut effect		Relatief effect		Kwaliteit van bewijs <sup>3</sup>	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lum/iva versus placebo	tez/iva + iva versus placebo	lum/iva versus placebo	tez/iva + iva vs. placebo		

Patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven met betrekking tot de respiratoire status (follow up: 24 weken; vastgesteld met: CFQ-R; Scale from: 0 tot 100). Klinische relevantiegrens ≥4 punten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	niet gevonden	Punten verschil t.o.v. baseline: 4,1 (NB) Vs 1,9 (NB) <b>Vershil: 2,2 (BI: 0,0 – 4,5)</b> <b>p 0,05</b>	Punten verschil t.o.v. baseline: 5,0 (3,5-6,5) Vs -0,1 (-1,6-1,4) <b>Vershil: 5,1 (BI: 3,2 – 7,0)</b> <b>p = niet gerapporteerd</b>	-	-	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

**Incidentie patiënten met (ernstig) ongunstig effect gerelateerd aan studiemedicatie**

2	gerandomiseerde trials	Bij de TEZ/IVA studie 66 patiënten (25,6%) in de placebogroep en 64 patiënten (25,5%) in de TEZ/IVA groep die een ongunstig effect hadden gerelateerd aan het studieregime. Er waren 3 patiënten (1,2%) in de placebogroep en 5 patiënten (2,0%) in de TEZ/IVA groep die ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling hadden. De aan de behandeling gerelateerde ongunstige effecten (zowel graad 3-4 als ongeacht de graad) niet zijn gerapporteerd voor lum/iva. Een indirecte vergelijking maken en een uitspraak doen over het vertrouwen in het bewijs is dus niet mogelijk.									CRUCIAAL
---	------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Patiënten die behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten. Geen klinische relevantie grens bekend, default grenzen 0,75 tot 1,25



DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

Certainty assessment							Absoluut effect		Relatief effect		Kwaliteit van bewijs <sup>3</sup>	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lum/iva versus placebo	tez/iva + iva versus placebo	lum/iva versus placebo	tez/iva + iva vs. placebo		
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig <sup>1</sup>	Ernstig <sup>2</sup>	niet gevonden	Aantal ptt (%) 17/369 (4,6%) vs 6/370 (1,6%) <b>30 meer per 1000</b>	Aantal ptt (%) 7/251 (2,8%) vs 8/258 (3,1%) <b>3 minder per 1000</b>	RR=2,84 (95%BI: 1,1 tot 7,1)	RR= 0,90 (95%BI: 0,3 tot 2,4)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

1 BI: betrouwbaarheidsinterval

2 LUMA/IVA = lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

3 NB= niet bekend

4 PPT: patiënten

5 TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Symkevi®+Kalydeco®)

- 1 Vanwege de indirecte vergelijking wordt met 1 punt afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- 2 De incidentie van staken van de behandeling is klein, waardoor de schattingen van de effecten in vergelijking met placebo onzeker zijn. De vergelijking tussen lum/iva en tez/iva is daardoor onnauwkeurig en daarom hebben we met 1 stap gedowngraded.

DEFINITIEF | 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 | 12 april 2019

## 5 Literatuur

1. R.I.Z.I.V. Evaluatierapport ORKAMBI. gemeenschappelijke evaluatie van Orkambi door Nederland en België. 2016. Geraadpleegd via.
2. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie. CF registratie van het jaar 2016. 2016.
3. Zorginstituut Nederland. FT-rapport Kalydeco. 2014.
4. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 250-6.
5. Van de Belt ECM. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 2009; 153.
6. European Medicines Agency. Symkevi - Orphan Maintenance Assessment Report. 2018.
7. Zorginstituut Nederland. GVS Orkambi (lumacaftor-ivacaftor). 2016.
8. Heijerman HG and de Jonge HR. [Expression of the cystic fibrosis gene in the lungs]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 816-9.
9. NVALT and CBO (2008). Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis.
10. European Medicines Agency. SPC Symkevi. 2018.
11. European Medicines Agency. SPC Kalydeco 150 mg. 2018.
12. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363: 1991-2003.
13. European Medicines Agency. Report CF RCT endpoints workshop. 2012.
14. Southern KW, Patel S, Sinha IP, et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
15. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013-23.
16. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373: 220-31.
17. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5: 107-18.
18. European Medicines Agency. European Public Assessment Report EPAR Symkevi. 2018.
19. European Medicines Agency (2015). SPC Orkambi (lumacaftor/ivacaftor).
20. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 153-78.