



FE > Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022007497

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. M.J.S. de Vries  
T +31 (0)6 110 489 80

Datum 22 maart 2022  
Betreft GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco) – uitbreiding nadere voorwaarden

**Onze referentie**

2022007497

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 5 januari 2022 (CIBG-21-03111) werd Zorginstituut Nederland verzocht om te beoordelen of de nadere voorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) kunnen worden uitgebreid. Inmiddels heeft het Zorginstituut deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het rapport dat als bijlage is toegevoegd.

**Achtergrond**

Patiënten met cystische fibrose (CF) kunnen op basis van hun genetische profiel worden onderverdeeld in verschillende subgroepen. CFTR-modulatoren zijn geneesmiddelen die zich specifiek richten op het CFTR-gen dat een cruciale rol speelt bij cystische fibrose. Kaftrio® en Kalydeco® zijn CFTR-modulatoren. Kaftrio® is een combinatietablet. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor. De te beoordelen geregistreerde indicatie is: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg tabletten voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR) gen.

Kaftrio® in combinatie met Kalydeco® is reeds opgenomen op bijlage 1B van het GVS met onderstaande nadere voorwaarden op bijlage 2. De aanbevolen dosering is twee tabletten elexacaftor 100 mg/ tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg (Kaftrio®) 's ochtends en één tablet ivacaftor 150 mg (Kalydeco®) 's avonds.

Voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) gelden de volgende nadere voorwaarden:

uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van twaalf jaar en ouder die

1. homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen, of
2. heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie met een minimale functie-mutatie.

Voor ivacaftor (Kalydeco®) gelden de volgende nadere voorwaarden:  
uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten

1. met de 'gating mutaties' waarvoor ivacaftor geregistreerd is,
2. met een R117H mutatie waarvoor ivacaftor geregistreerd is,
3. van zes jaar en ouder in combinatie met tezacaftor/ivacaftor 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, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-->A, 3272-26A-->G en 3849+10kbC-->T, of
4. van 12 jaar en ouder in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor die
  - a. homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of
  - b. heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie met een minimale functie-mutatie.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
22 maart 2022

**Onze referentie**  
2022007497

### **Beoordeling therapeutische waarde**

Zorginstituut Nederland komt tot de conclusie dat de combinatietherapie bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit betreffen patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie, een mutatie met residuale CFTR-functie of een onbekende CFTR-mutatie. Er zijn echter onzekerheden over de effecten op de lange termijn.

### **Budgetimpactanalyse**

Rekening houdend met het aantal patiënten dat zal worden behandeld met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor, 100% marktpenetratie en 88% therapietrouw, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor monopreparaat bij de behandeling van patiënten met tenminste één F508del mutatie in het CFTR-gen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 24,3 miljoen in het derde jaar. Zonder substitutie zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget € 45,0 miljoen in het derde jaar bedragen.

### **Kosteneffectiviteit**

Er is reeds door VWS een financieel arrangement overeengekomen voor alle huidige en toekomstige indicaties van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. In samenspraak met VWS en de Advies Commissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut is besloten af te zien van een kosteneffectiviteitsanalyse voor de beoordeling van de uitbreiding van de nadere voorwaarden van de combinatietherapie bij deze indicatie.

### **Advies**

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Gezien er al prijsafspraken zijn gemaakt voor onder andere deze indicatie adviseert het Zorginstituut u om de nadere voorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) als onderstaand aan te passen en daarmee uit te breiden met de beoordeelde indicatie. Het Zorginstituut adviseert daarnaast om de combinatietherapie regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de beroepsgroep. Tijdens eerdere beoordelingen van CFTR-modulatoren zijn hierover al afspraken gemaakt; deze beoordeling zal daarin worden meegenomen.

*Uitbreiding voorwaarde elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®)*

Uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van twaalf jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

*Uitbreiding voorwaarde ivacaftor (Kalydeco®)*

Uitsluitend voor cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**

22 maart 2022

**Onze referentie**

2022007497



Farmacotherapeutisch rapport  
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie  
met ivacaftor monopreparaat  
(Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van  
cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en  
ouder met tenminste één F508del mutatie in  
het CFTR gen

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

Datum 10 maart 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021009798
Volgnummer	2021048662
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG Mdevries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 11**

1.1 Aanleiding 11

1.2 Achtergronden 13

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 19**

2.1 Vraagstelling 19

2.2 Zoekstrategie 21

2.3 Selectiecriteria 21

#### **3 Resultaten 23**

3.1 Resultaten literatuursearch 23

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 24

3.3 Gunstige effecten interventie 27

3.4 Ongunstige effecten 35

3.5 Ervaring 38

3.6 Toepasbaarheid 38

3.7 Gebruiksgemak 39

#### **4 Eindbeoordeling 41**

4.1 Bespreking relevante aspecten 41

4.2 Eindconclusie 43

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 45**

5.1 Oud advies 45

5.2 Nieuw advies 45

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 47**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 49**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 51**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 53**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 55**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 57**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 59**

### **Literatuur 65**

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CF	Cystische fibrose
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFQ-R	Cystic fibrosis questionnaire – revised (symptoomscore)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ELX/TEZ/IVA	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
F508del	Deletie van fenylalanine op positie 508 in CFTR gen
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second, ofwel de hoeveelheid lucht die iemand in 1 seconde uitblaas
F/F	Homozygote F508del mutatie
F/G	Heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie
F/MF	Heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie
F/N	Heterozygote F508del mutatie plus een nog onbekende CFTR-mutatie
F/RF	Heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IVA	Ivacaftor
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NCFS	Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
PBO	Placebo
ppFEV1	Percentage predicted FEV
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEZ/IVA	Tezacaftor/ivacaftor

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie, een mutatie met residuale CFTR functie of een onbekende CFTR-mutatie. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor is daarbij vergeleken met ivacaftor voor CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie, met tezacaftor/ivacaftor voor CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie en met standaard symptomatische behandeling voor CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie (Kaftrio®/Kalydeco®) en de vergelijkende behandelingen zijn daarbij vergeleken op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

### **CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie (F/G)**

Er is een klinisch relevant effect aangetoond voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) op de verbetering van de longfunctie (ppFEV1) en respiratoire klachten (CFQ-R) vergeleken met ivacaftor (Kalydeco®) bij CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met ivacaftor waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de vermindering van het aantal pulmonale exacerbaties. Een tweede interim-analyse van een follow-up studie met de duur van 32 weken liet zien dat de gunstige effecten gedurende de gehele periode aanhielden, echter was hierbij wegens het ontbreken van een controlegroep geen vergelijking mogelijk met ivacaftor. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een gunstig veiligheidsprofiel, wordt het goed getolereerd door patiënten en waren er weinig patiënten die stakten met het gebruik vanwege bijwerkingen. Er zijn nog geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid bij een behandelduur van langer dan 32 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor regelmatig te worden geëvalueerd aan de hand van de start- en stopcriteria die door de NVALT, NVK en NCFS zijn opgesteld.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van ivacaftor (Kalydeco®).

### **CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie**

Er is geen klinisch relevant verschil in effect op de longfunctie aangetoond voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) bij CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor zorgde vergeleken met tezacaftor/ivacaftor voor een klinisch relevante vermindering van

respiratoire klachten. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de vermindering van het aantal pulmonale exacerbaties. Een tweede interim-analyse van een follow-up studie met de duur van 32 weken liet zien dat de gunstige effecten gedurende de gehele periode aanhielden, echter was hierbij wegens het ontbreken van een controlegroep geen vergelijking mogelijk met tezacaftor/ivacaftor. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een gunstig veiligheidsprofiel, wordt het goed getolereerd door patiënten en waren er weinig patiënten die stakten met het gebruik vanwege bijwerkingen. Er zijn nog geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid bij een behandelduur van langer dan 32 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor regelmatig te worden geëvalueerd aan de hand van de start- en stopcriteria die door de NVALT, NVK en NCFS zijn opgesteld.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®).

### **CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie**

Voor de vergelijking van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met standaard symptomatische therapie bij CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie was er een gerandomiseerde studie beschikbaar. Dit betrof een studie bij CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. Er waren geen studies beschikbaar voor CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie of een mutatie met residuale CFTR-functie die elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met standaard symptomatische behandeling. In de studie werd een klinisch relevant effect aangetoond voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) op de verbetering van de longfunctie (ppFEV1) en pulmonale symptomen (CFQ-R) vergeleken met standaard symptomatische behandeling bij CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. Daarnaast liet elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor zien dat het ook klinisch relevant het aantal pulmonale exacerbaties verlaagt. Een tweede interim-analyse van een follow-up studie met de duur van 120 weken liet zien dat de gunstige effecten gedurende de gehele periode aanhielden, echter was hierbij wegens het ontbreken van een controlegroep geen vergelijking mogelijk met standaard symptomatische behandeling. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een gunstig veiligheidsprofiel, wordt het goed getolereerd door patiënten en waren er weinig patiënten die stakten met het gebruik vanwege bijwerkingen. Er zijn nog geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid bij een behandelduur van langer dan 120 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor regelmatig te worden geëvalueerd aan de hand van de start- en stopcriteria die door de NVALT, NVK en NCFS zijn opgesteld. CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie hebben mogelijk niet allemaal een minimale functie mutatie. Schattingen van het effect op de longfunctie bij patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie of een mutatie met residuale CFTR-functie maken het aannemelijk dat ook bij deze twee groepen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 februari 2022.*

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie, een mutatie met residuale CFTR functie of een onbekende CFTR-mutatie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam</i>	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) Ivacaftor (Kalydeco®)
<i>Type toedieningsvorm:</i> <sup>[1, 2]</sup>	Kaftrio®-tablet: elexacaftor 100 mg/ tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg Kalydeco®-tablet: ivacaftor 150 mg
<i>Geregistreerde indicatie:</i> <sup>[1]</sup>	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) is geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR) gen.
<i>Claim van de registratiehouder:</i>	<p>Bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose (CF) met een F508del-mutatie in het CFTR-gen ongeacht de mutatie op het andere allel heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een therapeutische meerwaarde.</p> <p>Dit houdt in een therapeutische meerwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Patiënten van 12 jaar en ouder met CF die heterozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen plus een 'gating'-mutatie (F/G). De vergelijkende behandeling bestaat hierbij uit ivacaftor monotherapie (Kalydeco®).</li><li>2. Patiënten van 12 jaar en ouder met CF die heterozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen plus een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF). De vergelijkende behandeling bestaat hierbij uit tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®).</li><li>3. Patiënten van 12 jaar en ouder met CF die heterozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen plus een mutatie op het andere allel die nog onbekende CFTR-mutatie die nog niet met een van de bestaande CFTR-modulatoren behandeld kan worden (F/N). De vergelijkende behandeling bestaat hierbij uit standaard symptomatische behandeling.</li></ol>

<i>Doseringsadvies:</i> <sup>[1]</sup>	<p>De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder is twee tabletten elexacaftor 100 mg/ tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg (Kaftrio®) 's ochtends en één tablet ivacaftor 150 mg (Kalydeco®) 's avonds in te nemen, met een tussentijd van ongeveer 12 uur samen met vet bevattend voedsel.</p>
<i>Samenstelling:</i> <sup>[1, 2]</sup>	<p>Kaftrio®: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor.</p> <p>Kalydeco®: elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.</p>
<i>Werkingsmechanisme:</i> <sup>[1]</sup>	<p>Elexacaftor is een selectieve CFTR-corrector die aan het CFTR bindt. Elexacaftor 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 in vitro tot een verhoogd choridetransport leidt.</p> <p>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 in vitro tot een verhoogd choridetransport leidt.</p> <p>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.</p> <p>De combinatie van elexacaftor, tezacaftor met ivacaftor richt zich op het abnormale CFTR-eiwit door het verhogen van de hoeveelheid vloeistof aan het luchtwegoppervlak en de ciliaire slagfrequentie in vitro toenemen in humane bronchiale epitheelcellen (HBE-cellen) afkomstig van CF-patiënten die homozygoot of heterozygoot waren voor F508del. Elexacaftor en tezacaftor binden op verschillende plaatsen op het eiwit. De precieze mechanismen waarmee elexacaftor de cellulaire verwerking en het transport van F508del-CFTR verbetert en de effectiviteit van tezacaftor en ivacaftor versterkt is niet bekend. In in-vitro onderzoeken is vastgesteld dat elexacaftor en tezacaftor een complementaire werking hebben waardoor de effectiviteit van de behandeling toeneemt.</p> <p>Al deze geneesmiddelen vallen onder de groep CFTR-modulatoren.</p>

**Bijzonderheden:**

Combinatietherapie met elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor valt onder de weesgeneesmiddelen.

In 2021 is er door het Zorginstituut de combinatietherapie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor een positief advies gegeven voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie<sup>[3]</sup>. Deze indicaties worden vanaf januari 2022 vergoed vanuit het GVS.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1

#### *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.<sup>[4-6]</sup>

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 alvelesklier 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.<sup>[4-6]</sup>

Op dit moment zijn er meer dan 360 CF-veroorzakende mutaties in het CFTR-gen bekend<sup>[7]</sup>. De ernst en de progressie van CF verschillen per mutatie en hangt af van de mate waarin het chloride transport door het celmembraan is verminderd<sup>[8, 9]</sup>. De typen mutaties zijn onderverdeeld in zes klassen op basis van de aard van de fysiologische verstoring<sup>[7]</sup>:

- Klasse I: Defect in eiwitsynthese.
- Klasse II: Defect in eiwitsynthese en afwerking van het eiwit.
- Klasse III: Verstoorde functionaliteit van CFTR-eiwit; deze worden ook wel aangeduid als de CFTR-gating mutaties.
- Klasse IV: Verstoorde geleidbaarheid van CFTR; verminderd chloridetransport
- Klasse V: Partiële defecten in synthese/afwerking van CFTR; verminderde hoeveelheid CFTR in het celmembraan
- Klasse VI: Gereduceerde stabiliteit van het CFTR-eiwit.

Bij 90,8% van de Nederlandse CF patiënten (1420 patiënten) komt de F508del mutatie op ten minste één chromosoom voor<sup>[6]</sup>. De F508del mutatie betreft een deletie van drie baseparen waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt. Deze

mutatie valt onder de klasse II mutaties<sup>[6]</sup>. Ongeveer 22,6% van de Nederlandse CF patiënten met een F508del mutatie heeft naast een F508del mutatie (F) op één chromosoom een 'gating' mutatie (G), een residuale functie CFTR-mutatie (RF) of een nog onbekende CFTR-mutatie op het andere chromosoom<sup>[6]</sup>. Een 'gating' mutatie resulteert in een CFTR-eiwit dat minder goed functioneert waardoor het chloride transport is verminderd<sup>[10]</sup>. Een residuale functie mutatie kan leiden tot een verminderde productie van het CFTR-eiwit of een CFTR-eiwit dat minder goed functioneert<sup>[10]</sup>. Bij deze patiënten is er nog wel enigszins sprake van chloride-transport<sup>[10]</sup>. Daarnaast zijn er nog patiënten waarbij nog niet vaststaat tot welke categorie hun mutatie behoort<sup>[10]</sup>. In tabel 1 staan de gebruikte afkortingen voor de verschillende mutatie subgroepen.

Tabel 1 Afkortingen voor de verschillende mutatie subgroepen

Afktoring	Omschrijving
F	Een F508del mutatie
G	Een 'gating' mutatie
RF	Een mutatie met residuale CFTR-functie
MF	Een mutatie met minimale CFTR-functie
N	Een nog onbekende niet geclassificeerde CFTR-mutatie
F/F	Homozygote F508del mutatie
F/G	Heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie
F/RF	Heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie
F/MF	Heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie
F/N	Heterozygote F508del mutatie plus een nog onbekende CFTR-mutatie

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

Recidiverende infecties van de luchtwegen (incl. longontsteking), door een verminderde natuurlijke afweer tegen bacteriën, staan vooral tijdens de kinderleeftijd op de voorgrond bij CF-patiënten. 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 gemiddeld. Bij de volwassenen heeft de helft van de patiënten een BMI hoger dan 22 (BMI tussen 18 en 25 wordt aangeduid als gezond gewicht).<sup>[4, 8]</sup>

Vaak is er sprake van episodes met een acute verslechtering van de respiratoire symptomen, zogenaamde pulmonale exacerbaties. Tijdens een opvlamming van CF kan er sprake zijn van symptomen zoals nieuwe of toegenomen hemoptoë (ophoesten van bloed), toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise/vermoeidheid/lethargie, lichaamstemperatuur >38°C, 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).<sup>[4, 5]</sup>

De gemiddelde afname van de longfunctie (gemeten als expiratoir secondevolume (FEV1)) bij patiënten met CF is ~1 - 3% per jaar<sup>[11]</sup>. Volwassen CF-patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus als gevolg van verlittekening van de pancreas (cystic fibrosis related diabetes), levercirrose en fertiliteitsstoornissen. Wanneer de aandoening in ernst toeneemt, kunnen hemoptoë en onherstelbare schade aan de longfunctie optreden<sup>[8]</sup>. De chlorideconcentratie in het zweet is bij

patiënten met CF verhoogd door verminderde terugresorptie over de celmembranen 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>[12]</sup>.

### Ernst

Er is sprake van progressief functieverlies van de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en de darmen<sup>[8, 11, 12]</sup>. Tijdens een pulmonale exacerbatie dient een patiënt nieuwe of extra antibiotica te krijgen en kan het zijn dat de patiënt moet worden opgenomen in het ziekenhuis<sup>[4, 5]</sup>. Het functieverlies van de long met de leeftijd is de meest bepalende factor voor de prognose van patiënten met cystische fibrose. Patiënten met CF verliezen gemiddeld 1 tot 3% aan longfunctie per jaar<sup>[11]</sup>. Irreversibele schade aan de longen is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten<sup>[13]</sup>. De mediane levensverwachting in Nederland bij CF patiënten is de afgelopen 25 jaar toegenomen en ligt inmiddels boven de 40 jaar<sup>[6]</sup>. De ernst van de ziekte wordt gedeeltelijk bepaald door het CFTR-genotype van de patiënt. Het beloop en de ernst van de ziekte is bij patiënten met een F/RF mutatie milder dan bij patiënten met een F/G mutatie<sup>[8]</sup>. Dit houdt in dat CF-patiënten met een F/RF mutatie een langzamere achteruitgang in hun longfunctie (gemiddelde afname: -1,01% per jaar<sup>[14]</sup>) hebben dan CF-patiënten met een F/G mutatie (gemiddelde afname: -1,38% per jaar<sup>[15]</sup>). Het beloop en de ernst voor CF-patiënten met een F/G mutatie is ongeveer gelijk aan het beloop bij CF-patiënten met een F/F mutatie of een F/MF mutatie<sup>[15]</sup>. De levensverwachting voor de verschillende patiëntengroepen is ongeveer gelijk<sup>[8]</sup>.

#### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van CF is ongeveer 0,93 per 10.000 Europese inwoners. De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting schat op basis van data in het register dat er in 2019 1662 Nederlanders waren met CF of een CF-gerelateerde ziekte<sup>[6]</sup>. Uit gegevens van het CF register uit december 2020 blijkt dat er momenteel 33 CF-patiënten zijn van 12 jaar of ouder met een F/G mutatie, 151 CF-patiënten zijn van 12 jaar en ouder met een F/RF mutatie en 77 CF-patiënten zijn van 12 jaar en ouder met een F/N mutatie<sup>[6]</sup>. Daarnaast zijn er volgens de gegevens van het CF register uit december 2020 851 CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie of een F/MF mutatie.

#### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van CF staat beschreven in de landelijke kwaliteitsstandaard cystische fibrose uit 2020<sup>[5]</sup>. 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 (NCFCS). In deze richtlijn worden ook de CFTR-modulatoren beschreven.

Daarnaast worden er in deze kwaliteitsstandaard stopcriteria beschreven voor de CFTR-modulatoren en is er een formulier opgesteld met de meeste gebruikte geneesmiddelen bij CF.<sup>[5]</sup>

De standaardbehandeling bij 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). 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 FEV1 lager dan 30% kan de mogelijkheid van een longtransplantatie overwogen worden. Afhankelijk van het genotype van het CFTR-gen gebruiken patiënten daarnaast ook een CFTR-modulator. De CFTR-modulatoren die op dit moment zijn opgenomen in het formularium zijn ivacaftor (Kalydeco®), lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) en tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®). Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) is op dit moment nog niet opgenomen in het formularium.<sup>[4, 5]</sup>

#### CFTR-modulatoren

De CFTR-modulatoren worden in de kwaliteitsstandaard enkel aanbevolen voor patiënten die voldoen aan de geregistreerde indicatie. Een overzicht van de CFTR-modulatoren staat beschreven in tabel 2. Voor de CF-patiënten met een F/N mutatie wordt er op dit moment nog geen behandeling met een CFTR-modulator vergoed en is alleen de combinatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) geregistreerd door de EMA (volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar)<sup>[1]</sup>. Voor deze patiëntengroep is op dit moment alleen de standaard symptomatische behandeling beschikbaar.

In dit rapport zal voor de behandeling van CF-patiënten met een F/G mutatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) worden vergeleken met ivacaftor (Kalydeco®). Bij patiënten met een F/RF mutatie zal elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) in dit rapport worden vergeleken met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®). Voor patiënten met F/N mutatie zal in dit rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) worden vergeleken met de standaard symptomatische behandeling.

Tabel 2 CFTR-modulatoren geregistreerd voor de behandeling van CF.

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Geregistreerde indicatie (specifiek voor type mutatie)</b>	<b>Klasse mutatie</b>
Ivacaftor monotherapie (Kalydeco®) <sup>[2]</sup>	Volwassenen en kinderen ≥ 4 maanden met één van de volgende gating (klasse-III) mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E,G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R  Of  volwassenen en kinderen ≥ 4 maanden met een R117H-mutatie (klasse IV) in het CFTR-gen	Klasse III mutatie in het CFTR-gen (G)  Of  Klasse IV mutatie in het CFTR-gen (RF)
Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) <sup>[16]</sup>	Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar die: Homozygoot zijn voor de F508del mutatie	Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR-gen (Homozygoot) (F/F)
Tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) <sup>[17]</sup>	Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar die:  Homozygoot zijn voor de F508del mutatie;  Of  Heterozygoot zijn voor de F508del mutatie én 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 of 3849+10kbC→T.	Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR-gen (Homozygoot) (F/F)  Of  Klasse II (F508del) mutatie in het CFTR-gen (Heterozygoot) + Klasse IV mutatie in het CFTR-gen (F/RF)
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) <sup>[1]</sup>	Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die:  Ten minste één F508del mutatie in het CFTR-gen.	Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR-gen (Homozygoot) (F/F)  Of  Klasse II (F508del) mutatie in het CFTR-gen (Heterozygoot)  +  Klasse I, II, III, IV, V of VI mutatie in het CFTR-gen (F/G, F/RF, F/MF en F/N)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Aangezien de indicatie bestaat uit drie verschillende patiëntengroepen met verschillende standaardbehandelingen is er besloten om de vraagstelling, de PICO, resultaten en de conclusies afzonderlijk voor deze deelindicaties te formuleren:

- 1 Wat is de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G mutatie vergeleken met vergeleken met ivacaftor (Kalydeco®)?
- 2 Wat is de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/RF mutatie vergeleken met vergeleken met tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Symkevi®/Kalydeco®)?
- 3 Wat is de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/N mutatie vergeleken met vergeleken met standaard symptomatische behandeling?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 3 PICOs voor CF-patiënten met een F/G, F/RF of F/N mutatie

Patiëntenpopulatie	Als aanvulling op standaard symptomatische therapie bij: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patiënten met CF van 12 jaar en ouder met een F/G genotype van het CFTR-gen.</li> <li>2. Patiënten met CF van 12 jaar en ouder met een F/RF genotype van het CFTR-gen.</li> <li>3. Patiënten met CF van 12 jaar en ouder met een F/N genotype van het CFTR-gen.</li> </ol>
Interventie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
Controle-interventie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ivacaftor</li> <li>2. Tezacaftor/ivacaftor</li> <li>3. Placebo</li> </ol>
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Longfunctie: Absoluut verschil t.o.v. baseline van de percentage predicted FEV1: ppFEV1</li> <li>• Aantal exacerbaties: PEx</li> <li>• Absoluut verschil op de CFQ-R symptoomscore: patiënt rapportage van respiratoire klachten</li> </ul> <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidentie van patiënten met (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie</li> <li>• Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.</li> </ul>

Relevante follow-up duur	Volgens de 'guideline clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis' van de EMA is voor een RCT een 6 tot 12 maanden follow-up vereist. <sup>[18]</sup>
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. gerandomiseerd dubbelblind direct vergelijkend onderzoek wenselijk en haalbaar is.</li> <li>2. gerandomiseerd dubbelblind direct vergelijkend onderzoek wenselijk en haalbaar is.</li> <li>3. gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek wenselijk is, maar niet haalbaar is vanwege de zeer kleine patiëntaantallen voor deze zeer zeldzame mutaties. Om die reden kan hierbij mogelijk worden volstaan met een extrapolatie van de resultaten uit placebogecontroleerde RCT's van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij patiënten met heterozygote F508del mutatie en een bekende CFTR-mutatie (F/MF, F/RF of F/G). De nog onbekende CFTR-mutaties zijn mutaties die nog niet zijn ingedeeld tot een subgroep, echter vallen alle mutaties in principe onder een van de bovengenoemde subgroepen.</li> </ol>

### 2.1.2

#### *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### **Gunstige effecten**

##### Percentage predicted forced expiratory volume in the first second (ppFEV1) [cruciaal]

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 FEV1, als surrogaat uitkomstmaat voor de morbiditeit en mortaliteit. De FEV1 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 FEV1 waarde weergegeven als het percentage van de voorspelde waarde: *percentage predicted FEV1 (ppFEV1)*.<sup>[18, 19]</sup>

Klinische relevantiegrens: Enige statistisch significante absolute verbetering van de ppFEV1 wordt al als klinisch relevant beschouwd volgens de EMA omdat de jaarlijkse verwachte achteruitgang van de longfunctie bij CF-patiënten gemiddeld -2,5% is. De achteruitgang in de longfunctie is afhankelijk van het CFTR-genotype en kan variëren van 1 tot 3% per jaar. CF-patiënten met een F/RF mutatie hebben een gemiddelde achteruitgang van -1,01% per jaar<sup>[14]</sup> en CF-patiënten met een F/G mutatie hebben een gemiddelde achteruitgang -1,38% per jaar<sup>[15]</sup>.

In publicaties van gerandomiseerde onderzoeken wordt een grens van 2,5% of hoger als klinisch relevant beschouwd. Het Zorginstituut beschouwd daarom een verbetering van de ppFEV1 van 2,5% of hoger gemeten over een periode van minstens 6 maanden als klinisch relevant.<sup>[13, 18, 20]</sup>

### Pulmonale exacerbaties [cruciaal]

Een FEV1 voordeel van een behandeling moet worden bevestigd met harde en klinisch relevante uitkomstmaten, zoals tijd tot eerste pulmonale exacerbatie, 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>[18]</sup>

Klinische relevantiegrens: Is niet vastgesteld voor de pulmonale exacerbaties.

### CFQ-R symptoomscore [cruciaal]

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>[18, 19]</sup>

Klinische relevantiegrens: Een verschil van 4 punten op de CFQ-R symptoomscore in stabiele patiënten wordt gezien als een klinisch relevant verschil.

### **Ongunstige effecten**

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut Nederland in januari 2021 drie maal een literatuursearch uitgevoerd. Bij de eerste literatuursearch werd gezocht naar publicaties over elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G mutatie. In een tweede literatuursearch werd gezocht naar publicaties over elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/RF mutatie. Voor de derde literatuursearch werd gezocht naar publicaties elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie ongeacht de mutatie op het andere allel. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling 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).

## **2.3 Selectiecriteria**

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt voor de verschillende PICO's bij de selectie van artikelen:

- 1 Direct vergelijkende studies van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus ivacaftor bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G mutatie.
- 2 Direct vergelijkende studies van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/RF mutatie.
- 3 Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie die behandeld werden met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

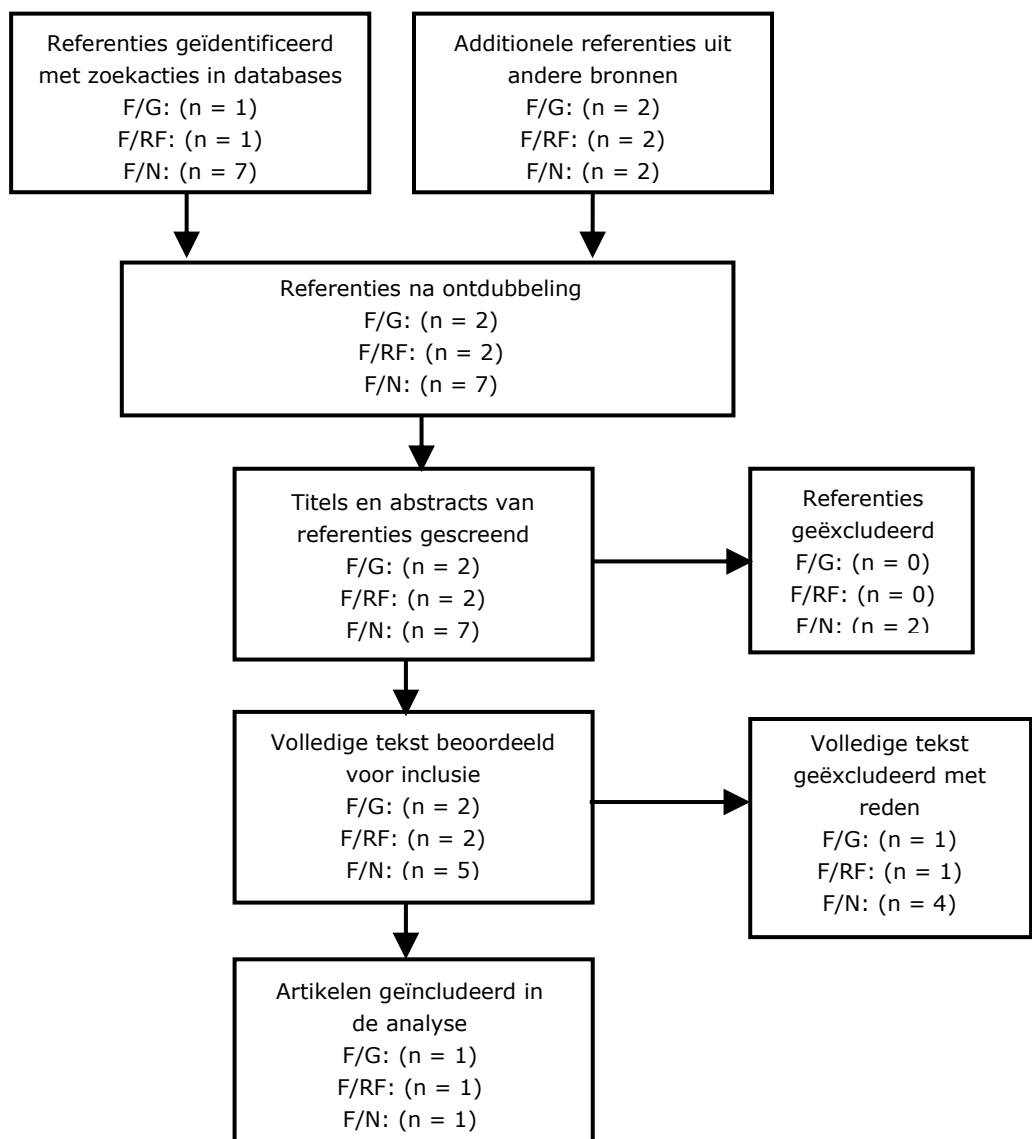
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationale studies
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De hierna volgende PRISMA flowchart geeft de zoekstrategieën en het selectieproces van de drie PICO's weer. Voor CF-patiënten met een F/G mutatie en CF-patiënten met een F/RF mutatie werden er met de zoekstrategie 2 referenties gevonden en hiervan voldeed 1 gepubliceerde studie. Voor beide patiëntengroepen was dit dezelfde studie. Voor CF-patiënten met een F/N mutatie resulteerde de zoekstrategie in 7 referenties, waarvan er 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Twee studies werden toegevoegd als ondersteunend bewijs.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

## 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

### 3.2.1 **CF-patiënten met een F/G mutatie of een F/RF mutatie**

Er is één RCT (Studie 104) beschikbaar die voldoet aan de inclusiecriteria. Deze studie bevat een directe vergelijking in effectiviteit en veiligheid tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (vanaf nu ELX/TEZ/IVA), ivacaftor monotherapie (vanaf nu IVA) en tezacaftor/ivacaftor (vanaf nu TEZ/IVA).<sup>[21]</sup>

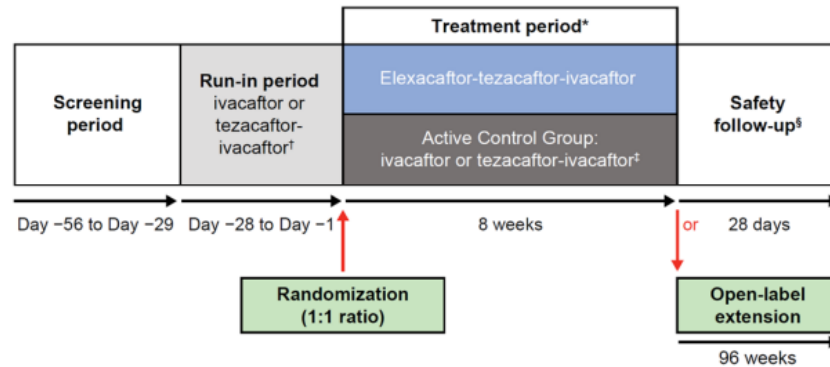
Naast studie 104 zijn er in de EPAR ook gegevens beschikbaar uit de open-label extensie studie (studie 110). Deze gegevens zijn toegevoegd als ondersteunend bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie of een F/RF mutatie.<sup>[10]</sup>

#### *Studie 104*

Studie 104 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III studie bij CF-patiënten met F/G mutatie of F/RF mutatie. De R117H mutatie werd in deze studie ingedeeld onder de 'gating' mutaties. In deze studie werd voor de CF-patiënten met een F/G mutatie effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA vergeleken met IVA. Voor de CF-patiënten met een F/RF mutatie werd de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA. Aan het begin van de studie was er één 4 weken run-in periode met IVA of TEZ/IVA afhankelijk van de studiepopulatie. Hierdoor hoefden de patiënten die al IVA of TEZ/IVA gebruikten voorafgaand aan de studie niet te stoppen met hun huidige medicatie. Vervolgens werden de patiënten toebedeeld tot een van de behandelarmen (ELX/TEZ/IVA, IVA of TEZ/IVA). Alle baselinewaarden werden gemeten aan het einde van de run-in periode en dus na 4 weken behandeling met IVA of TEZ/IVA. De follow-up duur van deze studie was 8 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 110) waarin alle patiënten behandeld werden met ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken.<sup>[21]</sup>

De primaire uitkomstmaat was het absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 8. Een van de secundaire uitkomstmaten van de studie was het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 8. Het aantal pulmonale exacerbaties was geen officiële uitkomstmaat in de studie, maar werd wel meegenomen als adverse event. Daarnaast werd de frequentie en de ernst van ongunstige effecten gedurende de gehele studie bijgehouden en werd ook bijgehouden hoeveel patiënten er staakten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.<sup>[21]</sup>

In totaal werden er 258 patiënten geïncludeerd in studie 104, waarvan er 132 behandeling met ELX/TEZ/IVA, 45 behandeling met IVA en 81 behandeling met TEZ/IVA toegewezen kregen. In de studie waren er 95 CF-patiënten met een F/G mutatie en 163 CF-patiënten met een F/RF mutatie. De baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen alle behandelgroepen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekarakteristieken van studie 104.<sup>[21]</sup>



Figuur 1. Studieopzet van studie 104<sup>[21]</sup>

### Ondersteunend bewijs lange termijn effectiviteit

#### *Studie 110*

Studie 110 is een multicenter, open-label fase III extensiestudie waaraan CF-patiënten konden deelnemen met een F/G mutatie of een F/RF mutatie die eerder hadden meegedaan aan studie 104 van ELX/TEZ/IVA. Alle deelnemers kregen ELX/TEZ/IVA in de aanbevolen dagelijkse dosis. De follow-up duur van studie 110 was 96 weken. De patiënten werden ingedeeld op basis van de groepen waarin zij hadden deelgenomen in studie 104. Voor CF-patiënten met een F/G mutatie waren dit de IVA groep (IVA- ELX/TEZ/IVA) en de ELX/TEZ/IVA groep (ELX/TEZ/IVA- ELX/TEZ/IVA) en voor CF patiënten met een F/RF mutatie waren dit de TEZ/IVA groep (TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA) en ELX/TEZ/IVA groep (ELX/TEZ/IVA- ELX/TEZ/IVA).<sup>[10]</sup>

De primaire uitkomstmaat van deze studie was de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van ELX/TEZ/IVA. De secundaire uitkomstmaat van deze studie was de lange termijn effectiviteit van ELX/TEZ/IVA. Voor de lange termijn effectiviteit werden onder andere het absolute verschil in ppFEV1 vanaf baseline en het absolute verschil vanaf baseline in de CFQ-R symptoomscore gemeten. De baselinewaarden voor deze uitkomstmaten voor de CF patiënten met een homozygote F508del mutatie waren de baselinewaarden uit studie 104.<sup>[10]</sup>

Op dit moment is de extensiestudie nog niet volledig afgerond. Er is wel gepubliceerde data van de tweede interim-analyse na 24 weken. In totaal deden er 251 patiënten uit studie 104 mee aan de open-label rollover extensiestudie. Van deze patiënten hadden er 92 patiënten een F/G mutatie en 159 patiënten een F/RF mutatie.

### **3.2.2 CF-patiënten met een F/N mutatie**

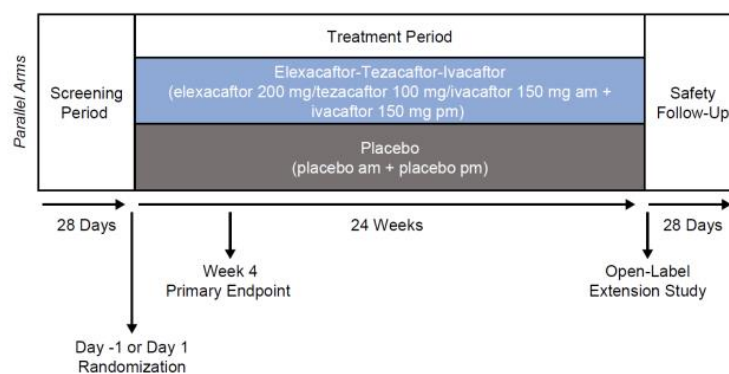
Er is één RCT (Studie 102) beschikbaar die de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA vergelijkt met placebo. Dit onderzoek betreft enkel de CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie (vanaf nu een F/MF mutatie)<sup>[22]</sup>. Voor de overige genotypen zijn er geen studies beschikbaar die een vergelijking maken tussen ELX/TEZ/IVA en placebo. Voor deze patiënten met een heterozygote F508del mutatie is er enkel een studie beschikbaar die ELX/TEZ/IVA vergelijkt met TEZ/IVA of IVA (Studie 104)<sup>[21]</sup>. Aangezien deze studie ook een run-in periode bevat met het vergelijkende middel, is het niet mogelijk om deze data te gebruiken voor de CF-patiënten met een F/N mutatie.

### Studie 102

Studie 102 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie bij CF-patiënten met een F/MF mutatie waarin ELX/TEZ/IVA werd vergeleken met placebo. Een minimale functie mutatie werd gedefinieerd als een mutatie die niet reageerde op ivacaftor monotherapie of tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie. Dit waren mutaties waarbij er een complete afwezigheid was van het CFTR-eiwit (Klasse I of II mutaties) of mutaties waarbij in-vitro was vastgesteld dat het CFTR-eiwit onvoldoende reageerde op tezacaftor en ivacaftor (Klasse IV mutatie). Het doel van de studie was om de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntengroep te vergelijken met placebo. Patiënten werden random ingedeeld in een van de twee behandelarmen (PBO of ELX/TEZ/IVA). De follow-up duur van deze studie was 24 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 105) waarin alle patiënten werden behandeld met ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken.<sup>[22]</sup>

De primaire uitkomstmaat was het absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 4 en behandelweek 24. Het aantal pulmonale exacerbaties en het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 24 waren secundaire uitkomstmaten van deze studie. Daarnaast werd de frequentie en de ernst van ongunstige effecten gedurende de gehele studie bijgehouden en werd er bijgehouden hoeveel patiënten er staakten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.<sup>[22]</sup>

In totaal werden er 403 patiënten geïncludeerd in studie 102, waarvan er 200 behandeling met ELX/TEZ/IVA en 203 behandeling met placebo toegewezen kregen. De baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide behandelgroepen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekarakteristieken van studie 102.<sup>[22]</sup>



Figuur 2. Studieopzet studie 102<sup>[22]</sup>

### Ondersteunend bewijs lange termijn effectiviteit

#### Studie 105

Studie 105 is een multicenter, open-label fase III extensiestudie waaraan CF-patiënten konden deelnemen met een F/F mutatie of een F/MF mutatie die eerder hadden meegedaan aan studie 102 of studie 103 van ELX/TEZ/IVA. Alle deelnemers kregen ELX/TEZ/IVA in de aanbevolen dagelijkse dosis. De follow-up van studie 105 was 96 weken. De patiënten werden ingedeeld op basis van de groepen waarin zij hadden deelgenomen in de oorspronkelijke studie. Voor studie 102 waren dit de TEZ/IVA groep (TEZ/IVA- ELX/TEZ/IVA) en de ELX/TEZ/IVA groep (ELX/TEZ/IVA- ELX/TEZ/IVA) en voor studie 103 waren dit de placebogroep (PBO-ELX/TEZ/IVA) en ELX/TEZ/IVA groep (ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA).<sup>[23]</sup>

De primaire uitkomstmaat van deze studie was de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van ELX/TEZ/IVA. De secundaire uitkomstmaat van deze studie was de lange termijn effectiviteit van ELX/TEZ/IVA. Voor de lange termijn effectiviteit werden onder andere het absolute verschil in ppFEV1 vanaf baseline, het aantal pulmonale exacerbaties en het absolute verschil vanaf baseline in de CFQ-R symptoomscore gemeten. De baselinewaarden voor deze uitkomstmaten voor de CF patiënten met een F/MF of een F/F mutatie waren de baselinewaarden uit de oorspronkelijke studie 102 en studie 103.<sup>[23]</sup>

Op dit moment is de extensiestudie volledig afgerond, echter zijn deze resultaten nog niet gepubliceerd. In totaal deden er 506 patiënten uit studie 102 of studie 103 mee aan de open-label rollover extensiestudie. Van deze patiënten hadden 399 patiënten een F/MF mutatie en 107 patiënten een F/F mutatie.<sup>[23]</sup>

### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### 3.3.1 **CF-patiënten met een F/G mutatie**

##### Longfunctie: Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline

In studie 104 was het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline na 4 weken +5,8% (95% BI: 4,2; 7,4) voor de ELX/TEZ/IVA groep (n=50) en +0,1% (95% BI: -1,6;1,7) voor de IVA groep (n=45). Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en IVA was +5,8% (95% BI: 3,5;8,0). In de IVA groep werd na de 4 weken run-in periode geen verdere verbetering van de longfunctie waargenomen en dus is het aannemelijk dat na 4 weken behandeling het maximale effect van IVA op de longfunctie werd bereikt.<sup>[21]</sup>

Na 8 weken in studie 110 was het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline voor de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep +4,8% (95% BI: 2,53;7,10) (n=33). Voor alle CF-patiënten met een F/G mutatie ongeacht de behandelgroep in studie 104 was na 24 weken het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline +5,5% (95% BI: 3,81;7,19) (n=76). Dit resultaat bevestigt dat het behandel-effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, zoals werd gezien in de 8 weken durende gecontroleerde studie, aanhoudt op de lange termijn.<sup>[10]</sup> Een ppFEV1 van 2,5% of hoger gemeten over een periode van minstens 6 maanden wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 32 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 32 weken.

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van IVA waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op het verbeteren van de longfunctie bij CF-patiënten met een F/G mutatie gedurende een periode van 32 weken.

Absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van baseline: Patiënt rapportage van respiratoire klachten

Na 8 weken in studie 104 was het gemiddeld verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline 10,2 punten hoger (95% BI: 6,6;13,8) voor ELX/TEZ/IVA en 1,3 punten hoger (95% BI: -2,5;5,2) voor IVA. Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en IVA was +8,9 punten (95% BI: 3,8;14,0).<sup>[21]</sup>

Na 8 weken in studie 110 werd voor de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep een verbetering in het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline gevonden van +10,3 punten (95% BI: 6,19;14,4) (n=47). Voor alle CF-patiënten met een F/G mutatie ongeacht de behandelgroep in studie 104 was na 24 weken het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline +10,5 punten (95% BI: 7,64;13,36) (n=92). Dit bevestigt dat de verbetering van de CFQ-R symptoomscore ook op de lange termijn behouden blijft. Een verbetering van de CFQ-R symptoomscore van 4 punten of hoger gemeten over een periode van 6 maanden wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studiekeerperiode van 32 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 32 weken.<sup>[10]</sup>

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van IVA (bewijs van hoge kwaliteit) een klinisch relevant effect op de vermindering van respiratoire klachten bij CF-patiënten met F/G mutatie gedurende een periode van 32 weken.

### **3.3.2 CF-patiënten met een F/RF mutatie**

Longfunctie: Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline

In studie 104 was het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline na 4 weken +2,5% (95% BI: 1,4;3,5) voor de ELX/TEZ/IVA groep (n=82) en +0,5% (95% BI: -0,5;1,5) voor de TEZ/IVA groep (n=81). Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA was +2,0% (95% BI: 0,5;3,4).<sup>[21]</sup>

Na 24 weken in studie 110 was het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline voor de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep +3,0% (95% BI: 1,46;4,54) (n=48). Voor alle CF-patiënten met een F/RF mutatie ongeacht de behandelgroep in studie 104 was na 24 weken het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline +3,2% (95% BI: 2,26;4,14) (n=129). Dit resultaat bevestigt dat het behandeldeffect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, zoals werd gezien in de 8 weken durende gecontroleerde studie, aanhoudt op de lange termijn. Een ppFEV1 van 2,5% of hoger gemeten over een periode van minstens 6 maanden wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studiekeerperiode van 32 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 32 weken.<sup>[10]</sup>

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van TEZ/IVA waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) *geen* klinisch relevant effect op het verbeteren van de longfunctie bij CF-patiënten met F/RF mutatie gedurende een periode van 32 weken.

#### Absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van baseline: Patiënt rapportage van respiratoire klachten

Na 8 weken in studie 104 was het gemiddeld verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline 10,4 punten hoger (95% BI: 7,2;13,7) voor ELX/TEZ/IVA (n=82) en 1,9 punten hoger (95% BI: -1,4;5,1) voor TEZ/IVA (n=81). Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA was +8,5 punten (95% BI: 4,0;13,1). Dit verschil is groter dan de klinische relevantiegrens van 4 punten.<sup>[21]</sup>

Na 24 weken in studie 110 werd voor de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep een verbetering in het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline gevonden van +10,3 punten (95% BI: 6,67;13,93) (n=78). Voor alle CF-patiënten met een F/RF mutatie ongeacht de behandelgroep in studie 104 was na 24 weken het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline +9,6 punten (95% BI: 7,38;11,82) (n=157). Dit bevestigt dat de verbetering van de CFQ-R symptoomscore ook op de lange termijn behouden blijft. Een verbetering van de CFQ-R symptoomscore van 4 punten of hoger gemeten over een periode van 6 maanden wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 32 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 32 weken.<sup>[10]</sup>

#### Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft (bewijs van hoge kwaliteit) ten opzichte van TEZ/IVA een klinisch relevant effect op de vermindering van respiratoire klachten bij CF-patiënten met een F/RF mutatie gedurende een periode van 32 weken.

### **3.3.3 Pulmonale exacerbaties – gehele studiebevolking (F/G en F/RF)**

De pulmonale exacerbaties zijn in studie 104 enkel als ongunstige effecten meegenomen. De gegevens over het aantal pulmonale exacerbaties voor de afzonderlijke subgroepen zijn niet bekend. Daarom worden hier de resultaten weergegeven van de gehele studiebevolking van zowel de CF-patiënten met een F/G mutatie als de CF-patiënten met een F/RF mutatie.<sup>[21]</sup>

In studie 104 waren er 3 pulmonale exacerbaties in de ELX/TEZ/IVA groep (n=132) en 13 pulmonale exacerbaties in de actieve controlegroep (IVA en TEZ/IVA) (n=126). Voor de pulmonale exacerbaties werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,22 (95% BI: 0,06;0,75).<sup>[21]</sup>

De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 8 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 8 weken.

#### Gradeconclusies:

- ELX/TEZ/IVA resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonale exacerbaties bij CF-patiënten met een F/G mutatie ten opzichte van IVA.
- ELX/TEZ/IVA resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonale exacerbaties bij CF-patiënten met een F/RF mutatie ten opzichte van TEZ/IVA .

### **3.3.4 CF-patiënten met een F/N mutatie**

#### Longfunctie: Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline

In studie 102 was het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline na 24 weken +13,9% (95% BI: 12,1;15,8) voor de ELX/TEZ/IVA groep (n=200) en

-0,4% (95% BI: -1,5;0,7) voor de placebogroep (n=203). Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en placebo was +13,8% (95% BI: 12,8;15,0).<sup>[22]</sup>

Na 96 weken in studie 105 was het absoluut verschil in de ppFEV1 ten opzichte van de baseline voor de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep +14,3% (95% BI: 12,7;15,8). Dit resultaat bevestigt dat het behandelingseffect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, zoals werd gezien in de 24 weken durende placebogecontroleerde studie, aanhoudt op lange termijn. Een ppFEV1 van 2,5% of hoger gemeten over een periode van minstens 6 maanden wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant.<sup>[23]</sup> De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 120 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 120 weken.

#### Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op het verbeteren van de longfunctie bij CF-patiënten met F/N mutatie gedurende een periode van 120 weken.

#### Pulmonale exacerbaties

In studie 102 waren er 41 pulmonale exacerbaties in de ELX/TEZ/IVA groep (n=200) en 113 pulmonale exacerbaties in de placebogroep (n=203). Voor de pulmonale exacerbaties werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,37 (95% BI: 0,27;0,50). De geschatte event rate per jaar was 0,37 voor ELX/TEZ/IVA en 0,98 voor standaard symptomatische therapie. In de 105 studie werd daarnaast gevonden dat de geschatte event rate per jaar na 96 weken behandeling 0,21 (95% BI: 0,17;0,66) was. Hieruit kan worden geconcludeerd dat het effect van ELX/TEZ/IVA op het aantal pulmonale exacerbaties ook op de lange termijn behouden blijft.<sup>[22, 23]</sup>

De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 120 weken. Op dit moment zijn er nog geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 120 weken.

#### Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op het verlagen van het aantal pulmonale exacerbaties bij CF-patiënten met F/N mutatie gedurende een periode van 120 weken.

#### Absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van baseline: Patiënt rapportage van respiratoire klachten

Na 24 weken in studie 102 was het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline 18,1 punten hoger (95% BI: 15,9;20,4) voor ELX/TEZ/IVA en 1,9 punten lager (95% BI: -4,2;0,3) voor placebo. Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en placebo was +20,1 punten (95% BI: 17,6;22,6).<sup>[22]</sup>

Na 96 weken in studie 105 werd voor de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep een verbetering in het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de baseline gevonden van +21,7 punten (95% BI: 19,1;24,2). Dit bevestigt dat de verbetering in de CFQ-R symptoomscore ook gedurende een periode van 96 weken aanhoudt. Een verbetering van de CFQ-R score van 4 punten of hoger gemeten over een periode van 6 maanden wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 120 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA

bij een behandelduur langer dan 120 weken.<sup>[23]</sup>

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op de vermindering van respiratoire klachten bij CF-patiënten met F/N mutatie gedurende een periode van 120 weken.

### **3.3.5 Overige overwegingen**

Effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie ten opzichte van standaard symptomatische behandeling

Er is enkel voor de CF-patiënten met een MF-mutatie een studie beschikbaar die de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA vergelijkt met placebo. Voor CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie zijn er dus op dit moment geen studies beschikbaar die de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA vergelijkt met placebo. Niet alle patiënten met een F/N mutatie zullen echter een F/MF mutatie hebben. Patiënten uit deze groep kunnen ook een F/G of een F/RF mutatie hebben.

In studie 104 werden patiënten met een F/G en F/RF mutatie voorafgaand aan de studie 4 weken behandeld met TEZ/IVA of IVA. De baselinewaarde voor de ppFEV1 en de CFQ-R symptoomscore werd in deze studie bepaald aan het einde van de run-in periode en daarom is het gevonden effect in deze studie het additionele effect van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA en IVA. Het Zorginstituut Nederland heeft aan de hand van het effect van TEZ/IVA en IVA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling op de longfunctie berekend wat het verschil in effect van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling op de longfunctie zou kunnen zijn voor deze patiëntengroepen. Voor de CF-patiënten met een F/RF mutatie was er follow-up duur van 8 weken in de RCT van tezacaftor/ivacaftor (EXPAND studie<sup>[24]</sup>) en voor CF-patiënten met een F/G mutatie was er een follow-up duur van 8 of 24 weken in de RCT's van ivacaftor (STRIVE studie, ENVISION studie en KONNECTION studie<sup>[12]</sup>). Voor CF-patiënten met een F/G mutatie werd berekend dat ELX/TEZ/IVA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling een absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline heeft van ongeveer +15,8% en voor CF-patiënten met een F/RF mutatie was dit ongeveer +8,8%. Dit houdt in dat voor alle subgroepen er een klinisch relevante verbetering is in de longfunctie ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.<sup>[21, 24, 12]</sup>

Aangezien patiënten met een F/N mutatie niet in aanmerking komen voor TEZ/IVA of IVA vanwege de zeer specifieke nadere voorwaarden, is er voor deze patiëntengroep geen andere behandeling met een CFTR-modulator beschikbaar. Aangezien dit een zeer kleine aantallen patiënten betreft met zeer diverse mutaties, is het zeer onwaarschijnlijk dat er voldoende patiënten kunnen worden gevonden om een RCT uit te kunnen voeren. Er is echter voldoende bewijs dat aantoonde dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling bij het merendeel van de patiënten met een heterozygote F508del mutatie zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore. Studie 102 liet zien dat er een klinisch relevant effect is van ELX/TEZ/IVA vergeleken met de standaard symptomatische behandeling op het verlagen van het aantal pulmonale exacerbaties, maar de overige studies konden dit helaas niet bevestigen vanwege een te korte follow-up duur<sup>[22, 21, 25]</sup>.

Op dit moment hanteert het Zorginstituut een klinische relevantiegrens van -2,5% voor alle beoordelingen van CFTR-modulatoren ongeacht het type mutatie. Op dit

moment zijn er geen nieuwe richtlijnen of publicaties die een andere klinische relevantiegrens voor de afzonderlijke mutaties onderbouwen. Er is wel bekend dat de jaarlijkse longfunctieachteruitgang afhankelijk is van het type mutatie. CF-patiënten met een F/RF mutatie hebben een langzamere achteruitgang van hun longfunctie dan andere CF-patiënten. Voor zowel de CF-patiënten met een F/RF mutatie (gemiddelde afname: -1,01% per jaar<sup>[14]</sup>) als de CF-patiënten met een F/G mutatie (gemiddelde afname: -1,38% per jaar<sup>[14]</sup>) is deze jaarlijkse achteruitgang kleiner dan de huidige klinische relevantiegrens van -2,5%. Het ziektebeloop van CF-patiënten met een F/G mutatie is echter wel ongeveer gelijk aan het ziektebeloop CF-patiënten met een F/F of een F/MF mutatie, terwijl CF-patiënten met een F/RF mutatie een milder ziektebeloop hebben. De levensverwachting voor alle patiëntengroepen is wel ongeveer gelijk.

#### Effect van ELX/TEZ/IVA op de pulmonale exacerbaties in de F/G en F/RF patiënten

Er zijn op dit moment nog geen gepubliceerde gegevens beschikbaar voor de afzonderlijke subgroepen F/G en F/RF. De longfunctie en het aantal pulmonale exacerbaties zijn beide surrogaat uitkomstmaten voor de mortaliteit en daarom worden deze door het Zorginstituut beschouwd als cruciale uitkomstmaten<sup>[26-28]</sup>. Aangezien het onzeker was of het effect op de pulmonale exacerbaties van de algehele onderzoekspopulatie representatief was voor de afzonderlijke subgroepen vanwege het verschil in effect op de longfunctie (namelijk +5,8% in de F/G en +2,0% in de F/RF), heeft het Zorginstituut bij de registratiehouder data van de afzonderlijke subgroepen opgevraagd.

Uit deze data van studie 104 is te zien dat er voor de F/G patiënten 2 pulmonale exacerbaties waren in de ELX/TEZ/IVA groep (n=50) en 8 pulmonale exacerbaties in de IVA groep (n=45). In de F/RF patiënten was er 1 pulmonale exacerbatie in de ELX/TEZ/IVA groep (n=82) en 5 pulmonale exacerbaties in de TEZ/IVA groep (n=81). Dit resulteerde in een door het Zorginstituut berekende RR van 0,23 (95% BI: 0,05;1,00) voor de F/G groep en 0,20 (95% BI: 0,02;1,65) voor de F/RF groep. Alhoewel er voor beide subgroepen er geen significant effect werd gevonden, lijkt de RR van de afzonderlijke subgroepen in lijn met de RR gehele studiepoulatie. Om die reden acht het Zorginstituut voldoende aannemelijk dat het effect op het aantal pulmonale exacerbaties voor beide subgroepen ten opzichte van de controlebehandeling ongeveer gelijk zal zijn, ondanks het feit dat het effect op de longfunctie verschilt.

#### Effect op de zweetchlorideconcentratie

In studie 104 en studie 102 werd ook de zweetchlorideconcentratie meegenomen als secundaire uitkomstmaat. De zweetchlorideconcentratie is een uitkomstmaat die het effect laat zien van de behandeling op het CFTR. Een zweetchlorideconcentratie van lager dan 30 mmol/l wordt gedefinieerd als 'normaal'. Een zweetchlorideconcentratie van hoger dan 30 mmol/l duidt op CF. Op dit moment is nog onvoldoende bekend wat het exacte effect is van het verlagen van de zweetchlorideconcentratie is op het verminderen van longschade<sup>[29]</sup>. De beroepsgroep stelt dat CF-patiënten die een 'normale' zweetchloride concentratie bereiken van 30 mmol/l mogelijk geen verdere progressie hebben van de ziekte. De EMA gebruikt voor deze uitkomstmaat een klinische relevantiegrens van -10 mmol/l.<sup>[10]</sup>

##### *-CF-patiënten met een F/G mutatie*

In studie 104 was het gemiddeld verschil in de zweetchlorideconcentratie ten opzichte van de baselinewaarde na 8 weken -21,8 mmol/l (95% BI: -25,7;-17,8) voor de ELX/TEZ/IVA groep en -1,8 mmol/l (95% BI: -5,7;2,2) voor de IVA groep. Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en IVA was -20.0 mmol/l (95% BI: -25,4;-14,6). Het behandel-effect op de zweetchlorideconcentratie was hoger dan de

klinische relevantiegrens van -10 mmol/l. 65,1% (28/43) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 15,9% (7/44) van de patiënten in de IVA groep had na 8 weken behandeling een zweetchlorideconcentratie lager dan 30 mmol/l.<sup>[21]</sup>

*-CF-patiënten met een F/RF mutatie*

In studie 104 was het gemiddeld verschil in de zweetchlorideconcentratie ten opzichte van de baselinewaarde na 8 weken -23,1 mmol/l (95% BI: -25,6;-20,6) voor de ELX/TEZ/IVA groep en +1,7 mmol/l (95% BI: -0,9;4,3) voor de TEZ/IVA groep. Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA was -24,8 mmol/l (95% BI: -28,4;-21,2). Het behandelingseffect op de zweetchlorideconcentratie was hoger dan de klinische relevantiegrens van -10 mmol/l. 41,6% (32/77) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 18,7% (14/75) van de patiënten in de TEZ/IVA groep had na 8 weken behandeling een zweetchlorideconcentratie lager dan 30 mmol/l.<sup>[21]</sup>

*-CF-patiënten met een F/MF mutatie*

In studie 104 was het gemiddeld verschil in de zweetchlorideconcentratie ten opzichte van de baselinewaarde na 24 weken -42,2 mmol/l (95% BI: -44,0;-40,4) voor de ELX/TEZ/IVA groep en -0,4 mmol/l (95% BI: -2,2;0,7) voor de placebogroep. Het gemiddeld verschil tussen ELX/TEZ/IVA en placebo was -41,8 mmol/l (95% BI: -44,4;-39,3). Het behandelingseffect op de zweetchlorideconcentratie was hoger dan de klinische relevantiegrens van -10 mmol/l.

ELX/TEZ/IVA zorgde bij alle patiënten met een F508del mutatie voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Dit is in lijn met de verbeteringen die werden gezien voor de andere uitkomstmaten. Wel is het opvallend dat patiënten in de F/RF groep ongeveer een gelijke verlaging in de zweetchlorideconcentratie hadden als patiënten in de F/G groep (-21,8 mmol/l vs. -23,1 mmol/l), echter leidde dit niet tot eenzelfde verbetering van de longfunctie (namelijk +5,8% in de F/G groep en +2,0% in de F/RF groep). Dit is mogelijk te verklaren doordat de F/RF patiënten ouder waren dan de F/G patiënten en er al meer irreversibele schade in de longen aanwezig was voor het starten van de behandeling, overigens was de longfunctie op baseline gelijk in beide patiënten populaties. In studie 104 bereikten meer patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep een zweetchloride lager dan 30 mmol/l dan in de controlegroepen, echter waren er ook patiënten in de controlegroepen die een zweetchloride bereikten van lager dan 30 mmol/l. Door de beroepsgroep wordt gesteld dat bij een zweetchloride lager dan 30 mmol/l de patiënten geen verdere achteruitgang in de longfunctie meer heeft. Het blijft wel de vraag of verdere verlaging onder de grens van 30 mmol/l noodzakelijk is bij deze patiënten. Hierover zijn geen gegevens bekend.

Open-label rollover extensiestudie 105

Alle patiënten die studie 102 voltooiden kwamen in aanmerking om deel te nemen aan studie 105. Deze patiënten werden ingedeeld op basis van hun oorspronkelijke behandeling in studie 102. De behandelarm PBO-ELX/TEZ/IVA is hierboven niet besproken. In de extensiestudie werd er na 96 weken (en t.o.v. de baseline waarde bij aanvang van studie 102) een absoluut verschil in ppFEV1 gevonden van +15,2% (95% BI: 13,6;16,7) voor de PBO-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandelingseffect was dus hoger dan de klinische relevantiegrens van 2,5%. Na de start van de behandeling met ELX/TEZ/IVA werd een snelle toename gezien in de ppFEV1. Het maximale effect werd bereikt na 16 weken behandeling. Na 96 weken werd het absolute verschil in CFQ-R symptoomscore gevonden van +20,1 punten (95% BI: 17,5;22,6) voor de PBO-ELX/TEZ/IVA groep. Dit effect werd al na vier weken behandeling waargenomen en bleef gedurende een periode van 24 weken verder stijgen. Het behandelingseffect op de CFQ-R symptoomscore was hoger dan de klinische relevantiegrens van 4 punten.<sup>[23]</sup>

### Interim-analyse open-label rollover extensiestudie 110

Alle patiënten die de studie 104 voltooiden kwamen in aanmerking om deel te nemen aan de studie 110. Deze patiënten werden ingedeeld op basis van hun oorspronkelijke behandeling in de studie 104. Voor de CF-patiënten met een F/G mutatie is de behandelarm IVA-ELX/TEZ/IVA nog niet besproken. Voor de CF-patiënten met een F/RF mutatie is de behandelarm TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA nog niet besproken.<sup>[10]</sup>

#### *-CF-patiënten met een F/G mutatie*

In studie 110 werd er na 8 weken (en t.o.v. de baseline waarde bij aanvang van de studie 104) een absoluut verschil in ppFEV1 gevonden van +4,7% (95% BI: 2,18;7,22) (n=32) voor de IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandel-effect was dus hoger dan de klinische relevantiegrens van 2,5%. Na 8 weken was het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore +10,7 punten (95% BI: 6,11;15,29) (n=43) voor de IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandel-effect op de CFQ-R symptoomscore was hoger dan de klinische relevantiegrens van 4 punten.<sup>[10]</sup>

#### *-CF-patiënten met een F/RF mutatie*

In studie 110 werd er na 8 weken (en t.o.v. de baseline waarde bij aanvang van de studie 104) een absoluut verschil in ppFEV1 gevonden van +2,9% (95% BI: 1,51;4,29) (n=52) voor de TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandel-effect was dus hoger dan de klinische relevantiegrens van 2,5%. Na 8 weken was het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore +9,1 punten (95% BI: 6,30;11,90) (n=73) voor de TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandel-effect op de CFQ-R symptoomscore was hoger dan de klinische relevantiegrens van 4 punten.<sup>[10]</sup>

### TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie

Voor CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G mutatie is er recentelijk in een RCT onderzocht wat de effectiviteit en veiligheid is van TEZ/IVA vergeleken met IVA. Deze studie had een studieduur van 8 weken. Alle patiënten werden eerst behandeld met 4 weken IVA alvorens zij werden ingedeeld in een van de behandelarmen. In deze studie werd gevonden dat er geen verschil was in de verbetering van de longfunctie, de verbetering van de CFQ-R symptoomscore en de verlaging van de zweetchlorideconcentratie. Ook was er geen verschil te zien in het aantal pulmonale exacerbaties. Om deze reden kan er worden geconcludeerd dat toevoeging van tezacaftor aan de behandeling van CF-patiënten met een F/G mutatie niet van toegevoegde waarde is. Uit studie 104 blijkt dat ELX/TEZ/IVA in tegenstelling TEZ/IVA wel een additioneel effect heeft op de behandeling met IVA. Echter blijft het onduidelijk of tezacaftor bij deze patiënten een effect heeft en of CF-patiënten met een F/G mutatie dus niet beter behandeld kunnen worden met een combinatietherapie elexacaftor en ivacaftor in plaats van de triple therapie. Er is namelijk geen studie beschikbaar waarbij de combinatietherapie van elexacaftor en ivacaftor bij CF-patiënten met een F/G mutatie is onderzocht. Daardoor is het onduidelijk wat de precieze toegevoegde waarde is van tezacaftor bij CF-patiënten met een F/G mutatie.<sup>[30]</sup>

### Patiënten met een longtransplantatie

In de gerandomiseerde studies zijn er geen patiënten geïnccludeerd die een longtransplantatie hadden ondergaan. Volgens de beroepsgroep is er voor deze patiënten mogelijk wel een effect te behalen en zouden patiënten ook na een longtransplantatie ook behandeld moeten worden met een CFTR-modulator. Uit een observationele retrospectieve studie blijkt dat bij patiënten met een longtransplantatie ELX/TEZ/IVA zorgt voor een verlaging van de bloedsuikerspiegel, een verhoging van de BMI, minder sinusitis en minder gastro-intestinale klachten<sup>[31]</sup>. De conclusies uit deze studie zijn voorbarig en gebaseerd op zeer kleine patiënten aantallen, maar lijken aan te geven dat ook patiënten na een

longtransplantatie mogelijk nog baat hebben van ELX/TEZ/IVA.

### 3.4 Ongunstige effecten

Tabel 4: Ongunstige effecten van ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA en IVA bij patiënten met CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G mutatie, een F/RF mutatie of een F/N mutatie.

	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor <sup>[1]</sup>	tezacaftor/ivacaftor <sup>[17]</sup>	ivacaftor <sup>[2]</sup>
meest frequent	<p><b>Zeer vaak (≥1/10):</b> Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, diarree, abdominale pijn, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum.</p> <p><b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10):</b> Rhinitis, griep, hypoglykemie, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, loopneus, bijholteverstopping, farynxerytheem, abnormale ademhaling, misselijkheid, bovenbuikpijn, flatulentie, verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, acné, jeuk, borstgezwel en verhoogde bloedcreatininefosfokinase.</p>	<p><b>Zeer vaak (≥1/10):</b> Nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, bovenste luchtweginfectie, orofaryngeale pijn, neusverstopping, abdominale pijn, diarree, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum.</p> <p><b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10):</b> Bijholteverstopping, misselijkheid, rhinitis, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, farynxerytheem en borstgezwel.</p>	<p><b>Zeer vaak (≥1/10):</b> Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, abdominale pijn, diarree, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum</p> <p><b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10):</b> Rhinitis, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, bijholteverstopping, farynxerytheem en borstgezwel.</p>
ernstig	Leverletsel, verhogingen totaal bilirubine en huiduitslag.	Geen genoemd in SmPC	Abdominale pijn en transaminaseverhogingen.

#### 3.4.1 CF-patiënten met een F/G mutatie of een F/RF mutatie

Voor de ongunstige effecten was er enkel data van de algehele studiepopulatie van de 104 studie beschikbaar. De gegevens over de ongunstige effecten voor de afzonderlijke subgroepen zijn niet bekend. De resultaten en GRADE conclusies voor de ongunstige effecten bij CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie worden hier gezamenlijk besproken.<sup>[21]</sup>

##### Incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In studie 104 had 24,2% (32/132) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 17,5% (22/126) van de patiënten in de actieve controlegroep (IVA en TEZ/IVA) last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten<sup>[21]</sup>. De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard<sup>[21]</sup>. De meest gerapporteerde interventie-gerelateerde ongunstige effecten voor ELX/TEZ/IVA waren maagdarfstoornissen zoals diarree en misselijkheid, verhoogde ALAT en verhoogde ASAT en voor TEZ/IVA waren dat maagdarfstoornissen, hoesten, toegenomen sputum en hoofdpijn.<sup>[21]</sup> In tabel 4 staan de meest frequent gerapporteerde

ongunstige effecten voor ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA weergegeven zoals deze vermeld staan in de SmPC.

#### Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

In studie 104 hadden geen van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 2 (1,6%) patiënten in de actieve controlegroep (IVA en TEZ/IVA) last van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Voor de interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,19 (95% BI: 0,01;3,94). Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is dit verschil niet statistisch significant en dus ook niet klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 8 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie en een F/RF mutatie bij een behandelduur langer dan 8 weken.<sup>[21]</sup>

#### Gradeconclusie:

Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of de behandeling met ELX/TEZ/IVA kan resulteren in een klinisch relevant verschil in het optreden van het aantal ernstige ongunstig effecten (SAE) vergeleken met TEZ/IVA en IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie of een F/RF mutatie gedurende een periode van 8 weken.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In studie 104 staakte 0,8% (1/132) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 1,6% (2/126) van de patiënten in de actieve controlegroep (IVA en TEZ/IVA) de behandeling wegens ongunstige effecten. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten een RR berekend van 0,48 (95% BI: 0,04;5,20). Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is dit verschil niet statistisch significant en dus ook niet klinisch relevant. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 8 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie en een F/RF mutatie bij een behandelduur langer dan 8 weken.<sup>[21]</sup>

#### Gradeconclusie:

Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of de behandeling met ELX/TEZ/IVA kan resulteren in een klinisch relevant effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met TEZ/IVA en IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie of een F/RF mutatie gedurende een periode van 8 weken.

### **3.4.2 CF-patiënten met een F/N mutatie**

#### Incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In studie 102 had 47,5% (96/202) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 25,9% (52/201) van de patiënten in de placebogroep last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten<sup>[22]</sup>. De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard<sup>[22]</sup>. De meest gerapporteerde interventie-gerelateerde ongunstige effecten voor ELX/TEZ/IVA waren maagdarfstoornissen zoals buikpijn, verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, toegenomen sputum en huiduitslag<sup>[22]</sup>. In tabel 4 staan de meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten voor ELX/TEZ/IVA weergegeven zoals deze vermeld staan in de SmPC.

#### Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

In studie 102 hadden 6 (3,0%) patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep (n=202) en 2 (1,0%) patiënten in de placebogroep (n=201) last van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Voor de interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 2,99 (95% BI: 0,61;14,61). Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is dit verschil niet statistisch significant en dus ook niet klinisch relevant.<sup>[22]</sup>

In de studie 105 was de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten na 96 weken 3,0% (15/506). Dit toont dus aan dat het aantal interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten van ELX/TEZ/IVA ook op de lange termijn zeer gering is. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 120 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 120 weken.<sup>[23]</sup>

Gradeconclusie:

Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of de behandeling met ELX/TEZ/IVA kan resulteren in een klinisch relevant verschil in het optreden van het aantal ernstige ongunstig effecten (SAE) vergeleken met standaard symptomatische behandeling bij CF-patiënten met een F/N mutatie gedurende een periode van 120 weken.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In studie 102 staakte 1,0% (2/200) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en geen van de patiënten in de placebogroep (n=201) de behandeling wegens ongunstige effecten. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten een RR berekend van 4,98 (95% BI: 0,24;102,99). Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is dit verschil niet statistisch significant en dus ook niet klinisch relevant.<sup>[22]</sup>

In studie 105 staakte 2,2% (11/506) van de patiënten de behandeling wegens ongunstige effecten. Hieruit blijkt dat het aantal patiënten dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA staakt wegens ongunstige effecten zeer gering is. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 120 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 120 weken.<sup>[23]</sup>

Gradeconclusie:

Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of de behandeling met ELX/TEZ/IVA kan resulteren in een klinisch relevant effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met standaard symptomatische behandeling bij CF-patiënten met een F/N mutatie gedurende een periode van 120 weken.

### **3.4.3**

#### ***Overige overwegingen***

Lange termijn veiligheid

Voor de lange termijn veiligheid is er op dit moment een open-label extensiestudie afgerond. Dit is studie 105 waarin de lange termijn effectiviteit en veiligheid zijn onderzocht voor CF-patiënten met een F/F en een F/MF mutatie. De veiligheidsdataset in studie 105 bestond enkel uit de CF-patiënten met een F/MF mutatie. De follow-up duur in studie 105 was 96 weken. Afhankelijk van de behandelarm in de eerdere RCT was de behandelduur met ELX/TEZ/IVA 96 of 120 weken. In studie 105 had 44,1% (223/506) van de CF-patiënten met een F/MF mutatie last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard. 3,0% (15/506) van de CF-patiënten met een F/MF mutatie had last van interventie-gerelateerd ernstige ongunstige effecten en 11 patiënten staakten de behandeling vanwege ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van ELX/TEZ/IVA kwam overeen met wat eerder gevonden werd in studie 102. Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd. Uit deze lange termijnstudie blijkt dus dat ELX/TEZ/IVA ook op de lange termijn relatief weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten veroorzaakt en dat het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten gering is.<sup>[23]</sup>

### 3.5

#### Ervaring

De ervaring met ELX/TEZ/IVA is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA en IVA.

	<i>elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor<sup>[1]</sup></i>	<i>tezacaftor/ivacaftor<sup>[17]</sup></i>	<i>ivacaftor<sup>[2]</sup></i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2020)		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (2018)	X (2012)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>			

De ervaring met ELX/TEZ/IVA is beperkt. De ervaring met zowel TEZ/IVA als IVA is voldoende.

### 3.6

#### Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.<sup>[1, 17, 2]</sup>

##### *Contra-indicaties*

Er zijn geen contra-indicaties voor deze geneesmiddelen bekend.

##### *Specifieke groepen*

###### Ouderen

Er zijn voor ELX/TEZ/IVA en IVA onvoldoende gegevens over het gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder. Voor TEZ/IVA zijn er onvoldoende gegevens over het gebruik bij patiënten van 75 jaar en ouder. Voor ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 60 jaar en ouder.

###### Pediatrische patiënten

ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA kunnen met een aangepaste dosering worden toegepast bij kinderen tussen de 6 en 12 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA bij kinderen jonger dan 6 jaar IVA kan met een aangepaste dosering worden toegepast bij kinderen tussen de 4 maanden en 12 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ivacaftor monotherapie bij kinderen jonger dan 4 maanden.

###### Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er wordt voor zowel ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA geadviseerd om deze geneesmiddelen niet te gebruiken bij zwangerschap of borstvoeding.

###### Leverfunctiestoornis

De dosering van ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A). Het gebruik van ELX/TEZ/IVA wordt ontraden bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis

(Child-Pugh-klasse B). De dosering van TEZ/IVA en IVA monotherapie moet worden aangepast bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Het gebruik van ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA bij een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) wordt ontraden.

#### *Interacties*

Interacties voor ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA:

- CYP3A-inductoren
- CYP3A-remmers
- CYP2C9-substraten
- P-gp substraten waaronder digoxine

Interacties alleen voor ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA:

- P-gp remmers
- OATP1B1-substraten

Interacties alleen voor ELX/TEZ/IVA:

- OATP1B3-substraten
- BCRP-substraten

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij het gebruik van ELX/TEZ/IVA kan huiduitslag optreden. Dit trad vaker op bij vrouwen dan mannen. Hierbij kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van hormonale anticonceptiva een rol speelt bij het optreden van deze bijwerking. Er wordt dan geadviseerd om zowel de behandeling met ELX/TEZ/IVA en de hormonale anticonceptiva te stoppen totdat de huiduitslag verdwenen is en vervolgens ELX/TEZ/IVA te herstarten. Indien de patiënt dan geen huiduitslag krijgt kan overwogen worden om ook de hormonale anticonceptiva te herstarten.

Gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglen zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met IVA. Bij pediatrische patiënten die de behandeling met ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA of IVA starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen.

Bij één patiënt met cirrose en portale hypertensie werd tijdens de behandeling met ELX/TEZ/IVA leverfalen resulterend in transplantatie gemeld. Om deze reden moet ELX/TEZ/IVA met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande gevorderde leverziekte. Bij gebruik moeten deze patiënten na aanvang van de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd.

### **3.7**

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van ELX/TEZ/IVA is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van met ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA en IVA.

	<i>elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor</i>	<i>tezacaftor/ivacaftor</i>	<i>ivacaftor</i>
Toedieningswijze	Oraal: 2 tabletten 's ochtends met elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor en 1 tablet 's avonds met ivacaftor	Oraal: 1 tablet 's ochtends met tezacaftor en ivacaftor en 1 tablet 's avonds met ivacaftor	Oraal: 2 maal per dag 1 tablet met ivacaftor
Toedieningsfrequentie	Elke 12 uur	Elke 12 uur	Elke 12 uur

ELX/TEZ/IVA moet dagelijks worden ingenomen. Patiënten nemen twee tabletten ELX/TEZ/IVA (Kaftrio®) in de ochtend en één tablet IVA (Kalydeco®) in de avond. Dit zijn orale tabletten die patiënten in moeten nemen met vetrijk voedsel. Patiënten mogen geen producten met grapefruit of pomekens nuttigen bij het innemen van deze tabletten.<sup>[1]</sup>

TEZ/IVA moet dagelijks worden ingenomen. Patiënten nemen één tablet TEZ/IVA (Symkevi®) in de ochtend en één tablet IVA (Kalydeco®) in de avond. Dit zijn orale tabletten die patiënten in moeten nemen met vetrijk voedsel. Patiënten mogen geen producten met grapefruit of pomekens nuttigen bij het innemen van deze tabletten.<sup>[17]</sup>

Ivacaftor moet dagelijks worden ingenomen. Patiënten nemen twee maal per dag één tablet IVA (Kalydeco®). De tabletten worden in de ochtend en de avond ingenomen. Dit zijn orale tabletten die patiënten in moeten nemen met vetrijk voedsel. Patiënten mogen geen producten met grapefruit of pomekens nuttigen bij het innemen van deze tabletten.<sup>[2]</sup>

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

In dit rapport zijn de beoordelingen beschreven voor drie subindicaties van cystische fibrose. Voor de eerste beoordeling in dit rapport is elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®)(ELX/TEZ/IVA) vergeleken met ivacaftor (Kalydeco®)(IVA) voor CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G mutatie. De tweede beoordeling betreft de vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA en tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®)(TEZ/IVA) voor CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/RF mutatie. Voor de derde beoordeling is ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling voor CF-patiënten 12 jaar en ouder met een F/N mutatie.

De effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij de behandeling van CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G en F/RF mutatie is onderzocht in een dubbelblinde, gecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie (studie 104).

#### Gunstige effecten bij CF-patiënten met een F/G mutatie

In studie 104 werd de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij de CF-patiënten met een F/G mutatie vergeleken met IVA. De resultaten uit deze studie laten zien dat ELX/TEZ/IVA ten opzichte van IVA een klinisch relevant effect heeft op het verbeteren van de longfunctie (ppFEV1) en het verminderen van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore). Daarnaast zorgt ELX/TEZ/IVA ten opzichte van IVA waarschijnlijk voor klinisch relevante verlaging van het aantal pulmonale exacerbaties.

#### Gunstige effecten bij CF-patiënten met een F/RF mutatie

In studie 104 werd de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij de CF-patiënten met een F/RF mutatie vergeleken met TEZ/IVA. De resultaten uit deze studie laten zien dat ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA waarschijnlijk *geen* klinisch relevant effect heeft op het verbeteren van de longfunctie (ppFEV1) wanneer een klinische relevantiegrens van 2,5% wordt aangehouden. Hierbij moet echter wel worden opgemerkt dat patiënten met een F/RF mutatie jaarlijks minder snel achteruitgaan dan de gemiddelde CF-patiënt (1,01% vs. 2,5%). ELX/TEZ/IVA resulteert ten opzichte van TEZ/IVA waarschijnlijk wel in een klinisch relevante verlaging van het aantal pulmonale exacerbaties en heeft ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA ook een klinisch relevant effect op het verminderen van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore).

#### Ongunstige effecten bij CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie

Voor de ongunstige effecten was er in studie 104 enkel een gepoolde analyse beschikbaar waarin zowel de CF-patiënten met een F/RF als een F/G mutatie waren meegenomen. Vanwege het lage aantal events en de brede betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of ELX/TEZ/IVA vergeleken met IVA en TEZ/IVA een klinisch relevant effect heeft op de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten. Het veiligheidsprofiel komt overeen met wat eerder gezien werd bij CF-patiënten met een F/MF en F/F mutatie. Op basis van lange termijndata van studies bij CF-patiënten met een F/MF of een F/F mutatie acht het Zorginstituut voldoende bewezen dat ELX/TEZ/IVA een gunstig veiligheidsprofiel heeft en relatief weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten veroorzaakt.

### Gunstige en ongunstige effecten bij CF-patiënten met een F/N-mutatie

Voor CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie was er één studie beschikbaar die de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA vergeleek met standaard symptomatische behandeling (Studie 102). Dit betrof een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/MF mutatie. Voor CF-patiënten met een F/G mutatie of F/RF mutatie waren er geen studies gedaan ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. De resultaten uit studie 102 laten zien dat ELX/TEZ/IVA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op het verbeteren van de longfunctie (ppFEV1) en het verminderen van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore). Daarnaast zorgt ELX/TEZ/IVA mogelijk voor een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonale exacerbaties

Aan de hand van enkel studie 102 met een follow-up duur van 24 weken is het niet mogelijk om conclusies te trekken over de ongunstige effecten van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Naar aanleiding van gegevens uit de open-label extensiestudie 105 kan worden geconcludeerd dat ELX/TEZ/IVA goed getolereerd wordt door patiënten en het een laag percentage stakers heeft vanwege ongunstige effecten. Het veiligheidsprofiel van ELX/TEZ/IVA is acceptabel. Daarnaast werden geen nieuwe ongunstige effecten gevonden in de studie 105.

### Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

De ervaring met ELX/TEZ/IVA is nog beperkt. Daarentegen is er op dit moment voldoende ervaring met zowel TEZ/IVA als IVA. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van ELX/TEZ/IVA zijn acceptabel.

### Doelmatig gebruik

Ondanks dat de extensiestudies laten zien dat de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor op de langere termijn behouden blijft, is er enige onzekerheid over de lange termijn effectiviteit en veiligheid. Om die reden adviseert het Zorginstituut dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA regelmatig moet worden geëvalueerd om doelmatig gebruik te bevorderen. Deze evaluatie dient te worden uitgevoerd aan de hand van de start- en stopcriteria vermeld in de kwaliteitsstandaard cystic fibrosis van de NVALT, NVK en NCFS

### Discussie

Voor CF-patiënten met een F/G mutatie acht het Zorginstituut ondanks de zeer korte studieduur van studie 104 voldoende bewezen dat ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft ten opzichte van IVA. Aangezien er geen studies beschikbaar zijn die het effect van een combinatietherapie met elexacaftor en ivacaftor hebben onderzocht, blijft het onduidelijk wat de exacte toegevoegde waarde is van tezacaftor aan de behandeling.

Voor CF-patiënten met een F/RF mutatie werd er in studie 104 voor ELX/TEZ/IVA geen klinisch relevant effect gevonden op de longfunctie ten opzichte van TEZ/IVA. Aangezien er wel een klinisch relevant effect werd gevonden ondanks de zeer korte studieduur van studie 104 op het aantal pulmonale exacerbaties en de CFQ-R symptoomscore acht het Zorginstituut voldoende bewezen dat ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft ten opzichte van TEZ/IVA.

Aangezien niet alle CF-patiënten met een F/N een MF mutatie zullen hebben, bestaat er enige onzekerheid over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntengroep. Schattingen van het effect op de longfunctie bij CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie laten zien dat het aannemelijk is dat ELX/TEZ/IVA ook bij deze patiënten zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie vergeleken met standaard symptomatische behandeling. CF-patiënten met een F/N

mutatie komen op dit moment niet in aanmerking voor andere CFTR-modulatoren, omdat deze enkel voor specifieke mutaties geregistreerd zijn. Tevens is de kans erg klein dat er een RCT voor deze mutaties kan worden uitgevoerd vanwege de zeer kleine patiëntaantallen. Daarom acht het Zorginstituut met de beschikbare data voldoende bewezen dat ELX/TEZ/IVA een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

#### 4.2 **Eindconclusie**

CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie (F/G)  
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van ivacaftor. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 32 weken.

CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF)

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 32 weken.

CF-patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie (F/N)

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 120 weken.

Het Zorginstituut adviseert de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de NVALT, NVK en NCFS.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Voor dit geneesmiddel is op dit moment geen FK-advies opgesteld.

### 5.2 Nieuw advies

Patiënten met cystische fibrose (CF), ook wel taaislijmziekte of mucoviscidose genoemd, worden primair behandeld in een CF-centrum. De standaardbehandeling bij patiënten bestaat uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en -ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (calorierijke voeding, vitaminen en pancreasenzym-suppletie-therapie). Verder worden kracht- en cardiotraining aangeraden. Afhankelijk van het genotype van het CFTR-gen wordt het daarnaast aanbevolen een CFTR-regulator voor te schrijven.

Voor de behandeling van CF bij patiënten  $\geq 12$  jaar met ten minste één F508del mutatie in het CFTR-gen heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor de voorkeur ten opzichte van de andere CFTR-regulatoren én de standaard symptomatische behandeling. Voor de overige indicaties kunnen de andere CFTR-regulatoren (lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor en ivacaftor monotherapie) worden voorgeschreven voor de indicaties waarvoor zij geregistreerd zijn. Zie hiervoor de bijlage 2-voorwaarden van de afzonderlijke CFTR-regulatoren.

Over het gebruik van CFTR-regulatoren is nog veel onzekerheid qua effectiviteit en veiligheid op lange termijn. Om doelmatig gebruik van de CFTR-regulatoren te stimuleren wordt er daarom geadviseerd om de behandeling regelmatig te evalueren aan de hand van de stopcriteria die worden gesteld in de kwaliteitsstandaard cystische fibrose.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur CF-patiënten met een F/G mutatie**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2021 met de volgende zoektermen:

(Elexacaftor AND Tezacaftor AND Ivacaftor) AND (cystic fibrosis) AND (gating) met filters voor clinical trial en meta-analyse

### **Zoekstrategie literatuur CF-patiënten met een F/RF mutatie**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2021 met de volgende zoektermen:

(Elexacaftor AND Tezacaftor AND Ivacaftor) AND (cystic fibrosis) AND (residual) met filters voor clinical trial en meta-analyse

### **Zoekstrategie literatuur CF-patiënten met een F/N mutatie**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2021 met de volgende zoektermen:

(Elexacaftor AND Tezacaftor AND Ivacaftor) AND (cystic fibrosis) met filters voor clinical trial en meta-analyse

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor  
monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met  
tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Barry, 2021 Studie 104 <sup>[21]</sup>	RCT, Fase III FU: 8 weken	258	12 jaar en ouder; CF door heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie of een mutatie met residuale CFTR-functie (F/G of F/RF)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor  Tezacaftor/ivacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor  Ivacaftor 1 dd 150mg ivacaftor	Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline  Secundair: absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.	Studie heeft een laag risico op bias maar het betreft een zeer korte studie van 8 weken. Absoluut verschil op ppFEV1 moet worden ondersteund door exacerbatie vermindering. Aantal exacerbaties was in deze studie geen officiële uitkomstmaat vanwege de korte duur.
Middleton, 2019 Studie 102 <sup>[22]</sup>	RCT, Fase III FU: 24 weken	403	12 jaar en ouder; CF door heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie (F/MF)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor  Placebo	Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline  Secundair: aantal pulmonale exacerbaties, absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.	

<p><u>Ter ondersteuning:</u> Studie 110<sup>[10]</sup></p>	<p>Open-label, rollover, Fase III extensiestudie FU: 96 weken</p>		<p>Patiënten die eerder meededen aan studie 104.</p>	<p>Rollover model: IVA → ELX/TEZ/IVA TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA ELX/TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA</p>	<p>Werkzaamheid en veiligheid (Lange termijn)</p>	<p>Deze studie is nog niet gepubliceerd. Data na 96 weken is nog niet beschikbaar De gegevens van deze studie zijn afkomstig uit de EPAR. Het betreft een open-label observationele studie zonder controlegroep.</p>
<p><u>Ter ondersteuning:</u> Studie 105<sup>[23]</sup></p>	<p>Open-label, rollover, Fase III extensiestudie FU: 96 weken  Interimanalyse FU: 24 weken</p>	<p>506</p>	<p>Patiënten die eerder meededen aan studie 102 en studie 103. Dit waren CF- patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie (F/F) of met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie (F/MF)</p>	<p>Rollover model: Placebo → ELX/TEZ/IVA TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA ELX/TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA</p>	<p>Werkzaamheid en veiligheid (Lange termijn)</p>	<p>Nog niet gepubliceerd. Gegevens uit CSR-rapport. Het betreft een open-label observationele studie zonder controlegroep. De gegevens uit de tweede interim-analyse zijn wel al gepubliceerd<sup>[32]</sup>.</p>

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Keating, 2018 <sup>[33]</sup>	Voldoet niet aan PICO, fase II studie bij patiënten met een homozygote of heterozygote F508 del mutatie.
Southern, 2020 <sup>[34]</sup>	Een meta-analyse van de CFTR-modulatoren. In deze meta-analyse wordt er geen onderscheidt gemaakt tussen de verschillende mutaties en daarom is deze meta-analyse geëxcludeerd.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2021	Samenvatting van de productkenmerken elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA	2020	European Public Assessment Report (EPAR) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA	2021	European Public Assessment Report (EPAR) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor - Variation
EMA	2022	Samenvatting van de productkenmerken tezacaftor/ivacaftor
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR) tezacaftor/ivacaftor
EMA	2022	Samenvatting van de productkenmerken ivacaftor
EMA	2012	European Public Assessment Report (EPAR) ivacaftor
EMA	2022	Samenvatting van de productkenmerken lumacaftor/ivacaftor
EMA	2009	Richtlijn: Clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis.
NVALT/ NVK / NCFS	2020	Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF)
ZINL	2014	FT-rapport Kalydeco
ZINL	2017	GVS-rapport Orkambi
ZINL	2019	FT-rapport Symkevi/Kalydeco bij CF-patiënten (>12 jaar) met homozygote F508del mutatie
ZINL	2020	FT-rapport Symkevi/Kalydeco bij CF-patiënten (>12 jaar) met heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie
ZINL	2021	FT-rapport Kaftrio/Kalydeco bij CF-patiënten (>12 jaar) met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Bijlage 5: Baseline tabel

Tabel 7 Baselinekarakteristieken studies bij CF-patiënten met een F/G of een F/RF mutatie

Variabele	Studie 104 <sup>[21]</sup>			
	CF-Patiënten met een F/G mutatie		CF-patiënten met een F/RF mutatie	
Subgroep				
Behandelgroep	ELX/TEZ/IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA
Aantal	50	45	82	81
Vrouw, %	22 (44,0%)	17 (37,8%)	45 (54,9%)	44 (54,3%)
Leeftijd, gemiddeld (± SD)	33,5 ± 13,8	30,8 ± 11,2	40,2 ± 14,7	41,5 ± 14,4
Percentage predicted FEV1 (ppFEV1), gemiddeld (± SD)	66,0 ± 14,8	68,1 ± 16,6	67,8 ± 16,3	68,1 ± 16,4
< 40%	1 (2,0%)	0	1 (1,2%)	2 (2,5%)
≥ 40% tot < 70%	27 (54,0%)	25 (55,6%)	43 (52,4%)	38 (46,9%)
≥ 70% tot < 90%	22 (44,0%)	18 (40,0%)	31 (37,8%)	34 (42,0%)
> 90%	0	2 (4,4%)	7 (8,5%)	7 (8,6%)
CFQ-R respiratoir domein score (0-100), gemiddeld (± SD)	76,3 ± 16,4	75,8 ± 17,6	76,7 ± 16,9	78,1 ± 14,7
BMI, gemiddeld (± SD)	23,71 ± 3,76	22,91 ± 3,39	24,29 ± 5,23	24,68 ± 5,22
Zweetchlorideconcentratie (mmol/l)	50,9 ± 23,3	47,6 ± 19,1	64,7 ± 27,9	61,4 ± 27,3

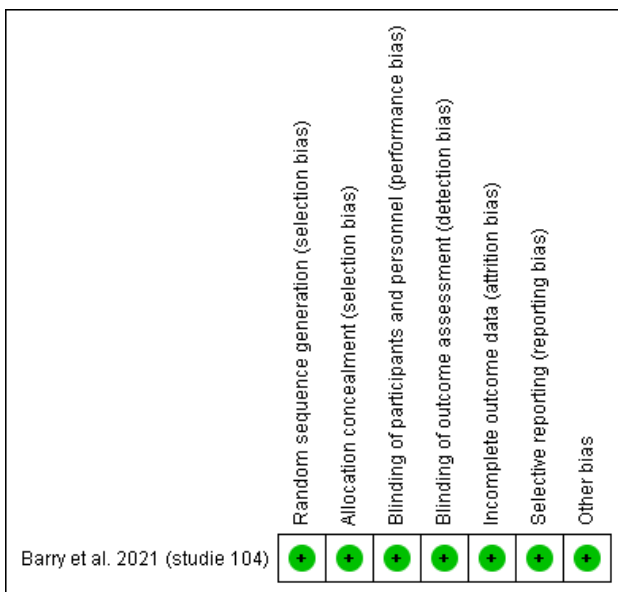
IVA: Ivacaftor monotherapie, TEZ/IVA: Tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie, ELX/TEZ/IVA: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie, CFQ-R: cystic fibrosis questionnaire revised (range 0 tot 100 waarbij hogere scores een hogere patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven betreft respiratoire status betekenen), BMI: Body Mass Index, SD: standaarddeviatie.

Tabel 8 Baselinekarakteristieken studies bij CF-patiënten met een F/N mutatie

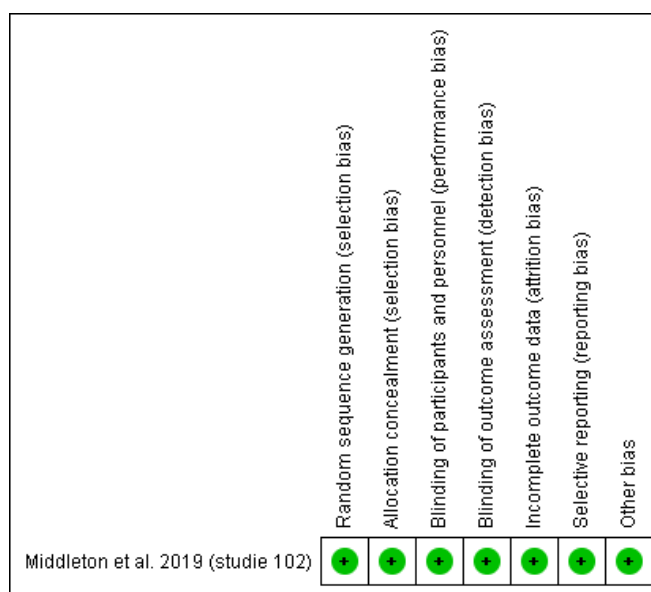
Variabele	Studie 102 <sup>[22]</sup>	
	ELX/TEZ/IVA	PBO
Aantal	203	200
Vrouw, %	98 (48,3%)	96 (48%)
Leeftijd, gemiddeld (± SD)	26,8 ± 11,3	25,6 ± 9,7
Percentage predicted FEV1 (ppFEV1), gemiddeld (± SD)	61,3 ± 15,5	61,6 ± 15,0
< 40%	16 (7,9%)	18 (9,0%)
≥ 40% tot < 70%	120 (59,1%)	114 (57,0%)
≥ 70% tot < 90%	62 (30,5%)	66 (33%)
> 90%	5 (2,5%)	2 (1%)
CFQ-R respiratoir domein score (0-100) Gemiddelde (± SD)	70,0 ± 17,8	68,3 ± 16,9
BMI, gemiddeld (± SD)	21,31 ± 3,14	21,49 ± 3,07
Zweetchlorideconcentratie (mmol/l)	102,9 ± 9,8	102,3 ± 11,9

PBO: Placebo, ELX/TEZ/IVA: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie, CFQ-R: cystic fibrosis questionnaire revised (range 0 tot 100 waarbij hogere scores een hogere patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven betreft respiratoire status betekenen), BMI: Body Mass Index, SD: standaarddeviatie.

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Figuur 3 Risk of bias tabel geïncludeerde studie bij CF-patiënten met een F/G of F/RF mutatie



Figuur 4 Risk of bias tabel geïncludeerde studie bij CF-patiënten met een F/N mutatie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating' mutatie (F/G): GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ELX/TEZ/IVA	IVA	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline na 8 weken (MCID: +2,5 procentpunt) (follow up: 8 weken; vastgesteld met: spirometrie)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	50	45	-	MD <b>5.8 procentpunt hoger</b> (3.5 hoger tot 8 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (MCID: geen (Defaultgrens RR 0,75)) (follow up: 8 weken; vastgesteld met: Fuchs criteria) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	ernstig <sup>b,c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	3/132 (2.3%)	13/126 (10.3%)	<b>RR 0.22</b> (0.06 tot 0.75)	<b>80 minder per 1.000</b> (van 97 minder tot 26 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Absolute verandering in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van baseline na 8 weken (MCID: +4 punten) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig <sup>a</sup>	Ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	50	45	-	MD <b>8.9 punten hoger</b> (3.8 hoger tot 14 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Percentage patiënten met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (MCID: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	ernstig <sup>e</sup>	zeer ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	0/132 (0.0%)	2/126 (1.6%)	<b>RR 0.19</b> (0.01 tot 3.94)	<b>13 minder per 1.000</b> (van 16 minder tot 47 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (MCID: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	ernstig <sup>e</sup>	zeer ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	1/132 (0.8%)	2/126 (1.6%)	<b>RR 0.48</b> (0.04 tot 5.20)	<b>8 minder per 1.000</b> (van 15 minder tot 67 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; ELX/TEZ/IVA: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; IVA: Ivacaftor

## **Uitleg**

- a. De follow-up duur van studie 104 voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor gunstige effecten. Het ondersteunend bewijs uit de interim-analyse van studie 110 maakt het echter aannemelijk dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie (ppFEV1) en de CFQ-R symptoomscore bij een studieduur van 24 weken gelijk zou zijn gebleven.
- b. Er zijn voor deze uitkomstmaat enkel gepubliceerde gegevens van de algehele studiepoulatie beschikbaar waarbij er geen uitsplitsing is gemaakt naar F/G en F/RF mutatie. Data door die door de registratiehouder is aangeleverd op verzoek van de WAR laat zien dat voor de F/G patiënten de RR van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA ongeveer overeenkomt met de gepubliceerde gegevens voor de gehele onderzoekspoulatie. Daarom is voldoende aannemelijk dat het effect op het aantal pulmonale exacerbaties van de gehele studiepoulatie voor beide subgroepen geen grote overschatting zal zijn.
- c. De follow-up duur van studie 104 was maar 8 weken en voldeed daarmee niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor gunstige effecten. Het is daarom onzeker wat het effect van ELX/TEZ/IVA is op de langere termijn.
- d. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 4 punten daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.
- e. De follow-up duur van studie 104 was maar 8 weken voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 12 maanden voor ongunstige effecten. Het is daarom onzeker wat het effect van ELX/TEZ/IVA is op de langere termijn.
- f. Het aantal events was erg laag vanwege de korte follow-up duur en daardoor wordt de *optimal information size* (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van ELX/TEZ/IVA in vergelijking met controle (IVA en TEZ/IVA) zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA versus IVA en TEZ/IVA is daardoor zeer onnauwkeurig.

Directe vergelijking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie (F/RF): GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline na 8 weken (klinische relevantiegrens: +2,5 procentpunt) (follow up: 8 weken; vastgesteld met: spirometrie)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	82	81	-	<b>MD 2 procentpunten hoger</b> (0.5 hoger tot 3.4 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (klinische relevantie grens: geen (Defaultgrens RR 0,75)) (follow up: 8 weken; vastgesteld met: Fuchs criteria)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	ernstig <sup>c,d</sup>	niet ernstig	niet gevonden	3/132 (2.3%)	13/126 (10.3%)	<b>RR 0.22</b> (0.06 tot 0.75)	<b>80 minder per 1.000</b> (van 97 minder tot 26 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Absolute verandering in CFQ-R symptom score ten opzichte van baseline na 8 weken (Klinische relevantiegrens: +4 punten) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	82	81	-	<b>MD 8.5 punten hoger</b> (4 hoger tot 13.1 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Percentage patiënten met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	ernstig <sup>e</sup>	zeer ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	0/132 (0.0%)	2/126 (1.6%)	<b>RR 0.19</b> (0.01 tot 3.94)	<b>13 minder per 1.000</b> (van 16 minder tot 47 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 8 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	n.v.t.	ernstig <sup>e</sup>	zeer ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	1/132 (0.8%)	2/126 (1.6%)	<b>RR 0.48</b> (0.04 tot 5.20)	<b>8 minder per 1.000</b> (van 15 minder tot 67 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; ELX/TEZ/IVA: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; TEZ/IVA: Tezacaftor/ivacaftor

### Uitleg

a. De follow-up duur van studie 104 voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor gunstige effecten. Het ondersteunend bewijs uit de interim-analyse van studie 110 maakt het echter aannemelijk dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie (ppFEV1) en de CFQ-R symptom score bij een studieduur van 24 weken gelijk zou zijn gebleven.

b. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 2,5% daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

- c. Er zijn voor deze uitkomstmaat enkel gepubliceerde gegevens van de algehele studiebevolking beschikbaar waarbij er geen uitsplitsing is gemaakt naar F/G en F/R/F mutatie. Data die door de registratiehouder is aangeleverd op verzoek van de WAR laat zien dat voor de F/R/F patiënten de RR van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA ongeveer overeenkomt met de gepubliceerde gegevens voor de gehele onderzoekspopulatie. Daarom is voldoende aannemelijk dat het effect op het aantal pulmonale exacerbaties van de gehele studiebevolking voor beide subgroepen geen grote overschatting zal zijn.
- d. De follow-up duur van studie 104 voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor gunstige effecten. Het is daarom onzeker wat het effect van ELX/TEZ/IVA is op de langere termijn.
- e. De follow-up duur van studie 104 voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 12 maanden voor ongunstige effecten. Het is daarom onzeker wat het effect van ELX/TEZ/IVA is op de langere termijn.
- f. Het aantal events was erg laag vanwege de korte follow-up duur en daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van ELX/TEZ/IVA in vergelijking met controle (IVA en TEZ/IVA) zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA versus IVA en TEZ/IVA is daardoor zeer onnauwkeurig.

Directe vergelijking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een onbekende CFTR-mutatie (F/N): GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ELX/TEZ/IVA	PBO	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline (klinische relevantiegrens: +2,5 procentpunt) (follow up: 24 weken; vastgesteld met: spirometrie)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	200	203	-	<b>MD 14.3 procentpunten hoger</b> (12.7 hoger tot 15.8 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	---	------------------	----------

**Aantal pulmonale exacerbaties (klinische relevantie grens: geen (Defaultgrens RR 0,75)) (follow up: 24 weken; vastgesteld met: Fuchs criteria)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	41/200 (20.5%)	113/203 (55.7%)	<b>RR 0.37</b> (0.27 tot 0.50)	<b>351 minder per 1.000</b> (van 406 minder tot 278 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	--	------------------	----------

**Absolute verandering in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van baseline (follow up: 24 weken; vastgesteld met: CFQ-R respiratoir domein score)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	200	203	-	<b>MD 20.1 punten hoger</b> (16.9 hoger tot 23.2 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	--	------------------	----------

**Percentage patiënten met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 24 weken)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a,b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	6/202 (3.0%)	2/201 (1.0%)	<b>RR 2.99</b> (0.61 tot 14.61)	<b>20 meer per 1.000</b> (van 4 minder tot 135 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	------------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------------	---	-------------------	----------

**Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 24 weken)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a,b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	2/202 (1.0%)	0/201 (0.0%)	<b>RR 4.98</b> (0.24 tot 102.99)	<b>10 meer per 1.000</b>	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	------------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	-------------------------------------	--------------------------	-------------------	----------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

### Uitleg

a. De patiëntenpopulatie in studie 102 komt niet geheel overeen met de patiëntenpopulatie uit de PICO. De studie bevat enkel patiënten met een MF mutatie, terwijl de patiënten met een onbekende mutatie mogelijk ook een 'gating' of een RF mutatie kunnen hebben. Uit studies blijkt dat de effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor tussen deze groepen enigszins verschilt. Hierdoor is er dus enigszins onzekerheid over de extrapolatie van het effect..

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen | 10 maart 2022

b. De follow-up duur van studie 104 voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 12 maanden voor ongunstige effecten. Het ondersteunend bewijs uit studie 105 maakt het echter aannemelijk dat de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten bij een studieduur van 12 maanden ongeveer gelijk zou zijn gebleven.

c. Het aantal events was erg laag vanwege de korte follow-up duur en daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van ELX/TEZ/IVA in vergelijking met standaard symptomatische behandeling zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA versus IVA en TEZ/IVA is daardoor zeer onnauwkeurig.

## Literatuur

1. EMA. SPC Kaftrio. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 6-1-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_nl.pdf).
2. EMA. SPC Kalydeco. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 06-01-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_nl.pdf).
3. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. 2021.
4. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2008.
5. NVALT, NVK and NCFS. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 6-1-2021 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard\\_cystic\\_fibrosis\\_cf/startpagina\\_cf.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_cf.html).
6. Registratie NCF. CF registratie van het jaar 2019. 2019: pagina's. Geraadpleegd op 06-01-2021 via <https://ncfs.nl/onderzoek-naar-taaislijmziekte/dutch-cf-registry-2019/>.
7. CFTR2.org (2019). Clinical and functional translation of CFTR. from <http://www.cftr2.org/>.
8. van de Belt EC, Kraan J, Bouman K, et al. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: 485-9.
9. Heijerman HG and de Jonge HR. Expressie van het cystische-fibrose-gen in de longen. Ned Tijdschr Geneeskd 2004; 148: 816-9.
10. EMA. Kaftrio: EPAR -Public assessment report- Variation. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 7-1-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf).
11. 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.
12. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor Kalydeco® voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen. 2014.
13. EMA. European Public Assessment Report EPAR Kaftrio. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 06-01-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
14. Konstan M, McKone E, Moss RB, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. In: (eds). Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. A4847-A pagina's.
15. Sawicki GS, McKone EF, Millar SJ, et al. Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline. In: (eds). Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline. United States: 2017. 195: 1673-6 pagina's.
16. EMA. SPC Orkambi. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 6-1-2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar->

- [product-information\\_nl.pdf](#).
17. EMA. SPC Symkevi. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 6-1-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_nl.pdf).
  18. EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009: pagina's. Geraadpleegd op 06-01-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf).
  19. EMA. Report CF RCT endpoints workshop. 2012.
  20. EMA. European Public Assessment Report EPAR Symkevi. 2018: pagina's. Geraadpleegd op 06-01-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  21. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* 2021; 385: 815-25.
  22. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809-19.
  23. Week 96 Analysis Summary. Protocol VX17-445-105. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. 2021.
  24. 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 heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. 2020.
  25. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1940-8.
  26. Whelan FJ and Surette MG. Clinical Insights into Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis from the Microbiome. What Are We Missing? *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 Suppl 2: S207-11.
  27. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40: 61-6.
  28. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011; 66: 680-5.
  29. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, et al. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 580-6.
  30. McKone EF, DiMango EA, Sutharsan S, et al. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating mutation. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 234-42.
  31. Benninger LA, Trillo C and Lascano J. CFTR modulator use in post lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1498-501.
  32. Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. In: (eds). Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic

- Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. 2021. 203: 381-5 pagina's.
33. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1612-20.
  34. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, et al. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD010966.



Budgetimpactanalyse van  
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor  
(Kaftrio®+ kalydeco®) bij de behandeling  
van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar  
en ouder met tenminste één F508del mutatie  
in het CFTR gen

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 14 februari 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021009798
Volgnummer	2021045245
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris van de WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. A.H. Huisman, PharmD
Afdeling Team	Sector Zorg Geneesmiddelen
Fabrikant	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Kaftrio®+ kalydeco®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. 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.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

De geregistreerde indicatie voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor luidt als volgt: *in een combinatieschema met ivacaftor 150 mg tabletten voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen hebben.* <sup>[1]</sup>

Het Zorginstituut heeft in een eerder stadium reeds de effectiviteit, budgetimpact en de kosteneffectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor beoordeeld voor de destijds geregistreerde indicatie: *'in een combinatieschema met ivacaftor 150 mg tabletten voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie)'*. <sup>[2]</sup> De registratiehouder vraagt na een indicatieuitbreiding opnieuw vergoeding aan voor de gehele geregistreerde indicatie.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Alle CF patiënten worden op dit moment behandeld met standaard symptomatische behandeling. Onderdelen van deze symptomatische behandeling zijn: fysiotherapie met aandacht voor speciale ademhalingstechnieken en conditietraining, calorierijke voeding met suppletie van vitaminen, zo nodig pancreatine, snelle behandeling met antibiotica bij luchtweginfecties en mucolytische therapie <sup>[3]</sup>.

Zoals eerder genoemd heeft het Zorginstituut reeds advies gegeven over patiënten die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen(F/F) of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie). In deze analyse zal de focus liggen op patiënten met gating-mutatie (F/G), patiënten met residuale functie mutatie (F/RF) en patiënten met een mutatie waarvoor nog geen behandeling beschikbaar is (F/N).

Patiënten met een F/RF mutatie worden naast de standaard symptomatische behandeling behandeld met tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor (IVA) (Symkevi®/Kalydeco®). <sup>[4]</sup>

Patiënten met een F/G mutatie worden naast de standaard symptomatische behandeling behandeld met ivacaftor (IVA) (Kalydeco®). <sup>[5]</sup>

Patiënten met een F/N mutatie worden op dit moment alleen met standaard symptomatische behandeling behandeld. Er is voor deze patiëntengroep geen andere behandeling beschikbaar.

De behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (vanaf nu wordt de combinatietherapie afgekort met ELX/TEZ/IVA) zal worden toegevoegd aan de standaard symptomatische behandeling voor alle patiënten. De vergelijkende behandeling is per patiëntengroep hierboven beschreven. Het Zorginstituut concludeert therapeutische meerwaarde voor alle groepen.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting (NCFS) schat dat er in 2018 in Nederland circa 1.600 mensen waren met CF of CF-gerelateerde ziekte. <sup>[6]</sup> Op basis van de meest recente data (december 2020) uit het NCFS register blijken er momenteel 1099 patiënten met CF van 12 jaar en ouder te zijn met tenminste één F508del-mutatie. <sup>[7]</sup> Het Zorginstituut verwacht dat deze data nog actueel zijn.

Van deze 1099 patiënten zijn er 851 patiënten met een F/F mutatie of een F/MF mutatie, waarvoor het Zorginstituut reeds in april 2021 advies heeft gegeven voor het gebruik van ELX/TEZ/IVA. <sup>[7]</sup> Hierdoor blijven 248 (1099-851) patiënten over met één F508del-mutatie waarvoor nog geen vergoeding beschikbaar is (dus zonder F/F of F/MF-mutatie). Volgens het NCFS is 95% van de CF-patiënten in Nederland opgenomen in het register, het Zorginstituut corrigeert hiervoor in de berekening. Hierdoor komen naar schatting 261 (248/0,95) extra patiënten in aanmerking voor ELX/TEZ/IVA.

Van deze 262 patiënten met een heterozygote F508del-mutatie zijn er 151 met een residuale functie mutatie (F/RF), 33 met een 'gating'-mutatie (F/G) en 78 met een mutatie waarvoor nog geen behandeling beschikbaar is (F/N). <sup>[7]</sup> Dit is een patiënt meer dan de 261 welke in de voorgaande paragraaf is berekend, dit komt door afrondingsverschillen. Een deel van deze patiënten heeft reeds een longtransplantatie ondergaan, dit is geregistreerd in het NCFS register. Het Zorginstituut heeft bij de beroepsgroep nagevraagd in hoeverre deze patiënten met een CFTR-modulator worden behandeld. De beroepsgroep geeft aan dat dit per patiënt wordt afgewogen omdat CF een systeemziekte is, waardoor individuele patiënten ook zonder longproblemen baat kunnen hebben bij een CFTR-modulator. De beroepsgroep heeft niet aangegeven hoe groot het aantal patiënten met longtransplantatie is dat het een CFTR-modulator wordt behandeld. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat de helft van deze patiënten een CFTR-modulator zullen gebruiken. Dit kan zowel een over als onderschatting zijn. Het betreft slechts een klein aantal patiënten, het Zorginstituut verwacht daarom niet dat deze aanname veel invloed heeft op de budgetimpact.

De exacte aantallen per groep patiënten die een longtransplantatie is ondergaan staat in tabel 1. Het Zorginstituut neemt voor de patiënten met een F/RF of F/G mutatie, die momenteel al behandeld worden met een CFTR-modulator, een marktpenetratie aan van 50%-70%-100% in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk. Dit is in lijn met de eerdere beoordeling van ELX/TEZ/IVA van het Zorginstituut. <sup>[2]</sup> Voor de F/N patiënten neemt het Zorginstituut een marktpenetratie van 100% aan vanaf jaar 1 na opname in het basispakket.

Het Zorginstituut gaat er vanuit dat het aantal nieuwe patiënten dat 12 jaar wordt in balans is met het aantal patiënten wat overlijdt, het aantal patiënten blijft dus gelijk.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat, in een combinatieschema met IVA, voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ELX/TEZ/IVA**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Heterozygoot F/RF	151	151	151
Waarvan longtransplantatie + CFTR gebruik (50% van totaal)	-3	-3	-3
Marktpenetratie	50%	70%	100%
<b>Totaal aantal homozygote patiënten (F/RF)</b>	<b>74</b>	<b>104</b>	<b>148</b>
Heterozygoot F/G	33	33	33
Waarvan longtransplantatie + CFTR gebruik (50% van totaal)	-1	-1	-1
Marktpenetratie	50%	70%	100%
<b>Totaal aantal heterozygote patiënten (F/G)</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>32</b>
Heterozygoot F/N	78	78	78
Waarvan longtransplantatie + CFTR gebruik (50% van totaal)	-2	-2	-2
Marktpenetratie	100%	100%	100%
<b>Totaal aantal heterozygote patiënten (F/N)</b>	<b>76</b>	<b>76</b>	<b>76</b>
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ELX/TEZ/IVA + IVA in aanmerking komt</b>	<b>166</b>	<b>202</b>	<b>256</b>

#### Off-label gebruik

Op dit moment wordt gebruik van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 tot 12 jaar onderzocht <sup>[8]</sup> en wordt er een klinische studie voorbereid voor kinderen van 2 tot 5 jaar <sup>[9]</sup>. In deze groep kan volgens een Nederlandse klinisch expert bij een klein deel van de kinderen off-label gebruik plaatsvinden. In totaal zijn er op dit moment 317 kinderen tussen de 2 en 11 jaar oud met een F/F (209), F/MF (63), F/RF (22), F/G (6) en F/N (17) <sup>[7]</sup>. De nieuwe klinische studies kunnen potentieel zorgen voor een extra groep van 317 patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor ELX/TEZ/IVA. De geraadpleegd klinisch expert geeft aan dat de kans op off-label gebruik klein is vanwege de verwachte bijlage 2 voorwaarden die verbonden zullen worden aan de vergoeding van ELX/TEZ/IVA.

## 2.2

### Substitutie

Patiënten met een F/RF mutatie worden naast de standaard symptomatische behandeling behandeld met TEZ/IVA in combinatie met IVA (Symkevi®/Kalydeco®). <sup>[4]</sup>

Patiënten met een F/G mutatie worden naast de standaard symptomatische behandeling behandeld met IVA (Kalydeco®). <sup>[5]</sup>

Patiënten met een F/N mutatie worden op dit moment alleen met standaard symptomatische behandeling behandeld. Er is voor deze patiëntengroep geen andere behandeling beschikbaar.

Het is mogelijk dat door de introductie van ELX/TEZ/IVA het zorggebruik dat onderdeel is van de standaard symptomatische behandeling daalt. Het Zorginstituut houdt hier, door gebrek aan data, geen rekening mee in deze budgetimpactanalyse.

## 2.3

### Kosten per patiënt per jaar

ELX/TEZ/IVA (Kaftrio®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor. De apotheekinkoopprijs (AIP) van ELX/TEZ/IVA voor een verpakking met 56 tabletten bedraagt €9.819,18, overeenkomend met een prijs van €175,34 per

tablet.

Ivacaftor (Kalydeco®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met een dosering van 150 mg per tablet. De AIP per verpakking van 28 tabletten is €5.500. Dit komt neer op een prijs van €196,43 per tablet. De aanbevolen dosering voor de combinatiebehandeling ELX/TEZ/IVA bedraagt uit twee tabletten met 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor in de ochtend en één tablet met 150 mg ivacaftor in de avond, circa 12 uur later. De totale kosten van de behandeling met ELX/TEZ/IVA komen op basis van bovenstaande uitgangspunten uit op  $(2 * €175,34 + €196,43) = €547,11$  per dag.

Nederlandse F/F CF patiënten van 12 jaar en ouder die lumacaftor/ivacaftor hebben een therapietrouw van 88% laten zien. Een Nederlandse klinisch expert heeft dit percentage ook representatief gevonden voor de behandeling met TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. Het is aannemelijk dat dit ook zal gelden voor ELX/TEZ/IVA. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn daarmee  $(365 * 88% * €547,11) = €175.733$ . In een scenario is uitgegaan van 100% therapietrouw om de impact van de therapietrouw op de budgetimpact te bepalen.

TEZ/IVA (Symkevi®) heeft een apotheekinkoopprijs van €4.309 per verpakking met 28 stuks, oftewel €153,89 per tablet. De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet TEZ/IVA in de ochtend, gevolgd door eenmaal daags één tablet IVA in de avond. De behandelkosten bedragen daarmee  $€153,89 + €196,43 = €350,32$  per dag. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn  $365 * 88% * €350,32 = €112.523$ . IVA (Kalydeco®) heeft zoals eerder vermeld een apotheekinkoopprijs van €196,43 per tablet. De aanbevolen dosering is tweemaal daags één tablet IVA. De behandelkosten bedragen daarmee  $(€196,43 * 2) €392,86$  per dag. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn  $€126.186$  ( $365 * 88% * €392,86$ ).

Er wordt aangenomen dat alle patiënten chronisch worden behandeld. In de praktijk zullen de kosten van alle behandelingen lager zijn dan hier weergegeven vanwege een vertrouwelijk prijsarrangement van de registratiehouder met het Ministerie van VWS.

**Tabel 2: Kosten per cystische fibrose patiënt ouder dan 12 met een F/RF,F/G of F/N mutatie voor toepassing van ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en IVA.**

	<b>ELX/TEZ/IVA</b>	<b>TEZ/IVA (F/RF)</b>	<b>IVA (F/G)</b>
Aantal tabletten/dag	2	1	2
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€ 175,34	€153,89	€196,43
Kosten CFTR modulator per dag	€ 350,69	€153,89	€392,86
Dagelijkse dosering IVA tablet	1	1	n.v.t
Inkoopkosten IVA per tablet (A.I.P.)	€196,43	€196,43	€196,43
Kosten IVA per dag	€196,43	n.v.t	n.v.t
Totale kosten per dag	€547,11	€350,32	€392,86
Therapietrouw	88%	88%	88%
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€175.733_</b>	<b>€112.523</b>	<b>€126.186</b>

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn momenteel 262 CF-patiënten met een F508del-mutatie die nog niet in aanmerking komen voor behandeling met ELX/TEZ/IVA.
- Van deze 262 patiënten hebben er 151 een F/RF mutatie, 33 een F/G en 78 F/N. Hiervan hebben er respectievelijk 5, 2 en 3 een longtransplantatie ondergaan, van deze patiënten gebruikt de helft een CFTR-modulator (aanname).
- De marktpenetratie voor de F/RF en F/G-indicatie is 50% in jaar 1, 70% in jaar 2 en 100% in jaar 3.
- De marktpenetratie voor de F/N-indicatie bedraagt 100% vanaf jaar 1
- Er wordt uitgegaan van 88% therapietrouw. In een scenario wordt van 100% therapietrouw uitgegaan.
- Voor patiënten met een F/RF-en F/G mutatie vind volledige substitutie plaats van de therapie met TEZ/IVA en IVA respectievelijk.
- Er vindt geen substitutie plaats van huidige behandelingen bij F/N.
- Patiënten worden chronisch behandeld.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ELX/TEZ/IVA aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie in een combinatieschema met ivacaftor 150 mg tabletten voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder met ten minste één F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen hebben.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ELX/TEZ/IVA aan het behandelarsenaal voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/RF en F/G en F/N mutatie.**

<b>Patiënten met CF met een F/RF mutatie</b>					
<b>Jaar</b>	<b>Marktpenetratie</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA</b>	<b>Besparingen door substitutie van TEZ/IVA</b>	<b>Totale kosten/jaar inclusief substitutie</b>
1	50%	74	€ 13.004.233	€ 8.326.720	€ 4.677.513
2	70%	104	€ 18.276.219	€ 11.702.417	€ 6.573.802
3	100%	148	€ 26.008.466	€ 16.653.440	€ 9.355.026
<b>Patiënten met CF met een F/G mutatie</b>					
<b>Jaar</b>	<b>Marktpenetratie</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA</b>	<b>Besparingen door substitutie van IVA</b>	<b>Totale kosten/jaar inclusief substitutie</b>
1	50%	16	€ 2.811.726	€ 2.018.971	€ 792.755
2	70%	22	€ 3.866.123	€ 2.776.086	€ 1.090.038
3	100%	32	€ 5.623.452	€ 4.037.943	€ 1.585.509
<b>Patiënten met CF met een F/N mutatie</b>					
<b>Jaar</b>	<b>Marktpenetratie</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA</b>	<b>Totale kosten/jaar</b>	
1	100%	76	€ 13.355.699	€ 13.355.699	
2	100%	76	€ 13.355.699	€ 13.355.699	
3	100%	76	€ 13.355.699	€ 13.355.699	

Opname van ELX/TEZ/IVA drie jaar na opname in het basispakket zal leiden tot een totale budgetimpact dat wordt geraamd op € 24.296.234, zoals te zien is in tabel 4. Indien wordt uitgegaan van 100% therapietrouw zal de totale budgetimpact oplopen tot € 27.609.357 in jaar 3.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ELX/TEZ/IVA aan het behandelarsenaal voor e behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder met een F/RF en F/G en F/N mutatie.**

<b>Jaar</b>	<b>Marktpenetratie F/RF en F/G</b>	<b>Marktpenetratie F/N</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA</b>	<b>Substitutie door LUM/IVA en TEZ/IVA</b>	<b>Totale kosten/jaar inclusief substitutie</b>
1	50%	100%	166	€ 29.171.658	€ 10.345.691	€ 18.825.967
2	70%	100%	202	€ 35.498.042	€ 14.478.503	€ 21.019.539
3	100%	100%	256	€ 44.987.617	€ 20.691.383	€ 24.296.234

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen in totaal 256 extra patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met ELX/TEZ/IVA. De jaarlijkse kosten bedragen bij 100% therapietrouw €199.696 per patiënt en bij de aangenomen 88% therapietrouw is dit €175.733. Het kostenbeslag van opname van ELX/TEZ/IVA in het pakket van verzekerde zorg zal naar verwachting €45,0 miljoen bedragen. Rekening houdend met het aantal patiënten dat zal worden behandeld met ELX/TEZ/IVA, 100% marktpenetratie en 88% therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Kaftrio® + Kalydeco®) voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder met ten minste één F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24,3 miljoen.

Hierbij bestaat voornamelijk onzekerheid over de marktpenetratie. Daarnaast is de daadwerkelijke budgetimpact niet te bepalen vanwege een lagere, vertrouwelijke prijs van alle behandelingen in deze BIA.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 februari 2022.*



## 5 Referenties

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (Kaftrio) 2021.
2. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ivacaftor/tezacaftor/tezacaftor in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose. 2021.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas - Cystische fibrose. from [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/cystische\\_fibrose](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/cystische_fibrose).
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ivacaftor/tezacaftor in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose. 2020.
5. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ivacaftor voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose. 2014.
6. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Data on people with cystic fibrosis in the Netherlands - Annual report for 2018. 2019.
7. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Nederlandse CF patiëntenregister. data on file, 2020.
8. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (2020). A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. from [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817?term=elexacaftor&age\\_v=8&draw=2&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817?term=elexacaftor&age_v=8&draw=2&rank=2).
9. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (2020, 03-09-2020). Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793?term=elexacaftor&draw=3&rank=5>.