Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026021927

2026021927

Datum 29 oktober 2026
Betreft GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®): uitbreiding nadere voorwaarden

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en ivacaftor (Kalydeco®) voor patiënten met cystische fibrose en twee niet-F508del mutaties in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor wordt momenteel al vergoed voor bepaalde patiënten met cystische fibrose en ten minste één F508del-mutatie. Deze geneesmiddelen zijn reeds in verschillende doseringen opgenomen op bijlage 1B en op bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor patiënten met bepaalde mutaties. Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 15 juli 2025 (CIBG-25-08443).

Achtergrond aandoening
Cystische fibrose wordt ook wel taaislijmziekte genoemd. Het is een erfelijke ziekte die ervoor zorgt voor dat het slijm in je lichaam dik en plakkerig wordt. Hierdoor gaan organen, met name de longen, slechter werken. Ook overlijden patiënten met cystische fibrose sneller. Patiënten met cystische fibrose kunnen op basis van hun genetische profiel worden onderverdeeld in verschillende subgroepen. De ernst van de ziekte verschilt bij de verschillende subgroepen. Bij cystische fibrose zit er een fout in het CFTR-gen waardoor het CFTR-eiwit niet of niet goed wordt aangemaakt. Er zijn geneesmiddelen die zich specifiek richten op dit eiwit. Deze geneesmiddelen worden CFTR-modulatoren genoemd. CFTR-modulatoren, zoals elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor worden al vergoed bij patiënten met de meest voorkomende mutaties (ten minste één F508del mutatie). Voor patiënten met verschillende zeer zeldzame mutaties (twee niet F508del-mutaties) is een behandeling met een CFTR-modulator nog niet beschikbaar. De komst van de CFTR-modulatoren als behandeling van patiënten met cystische fibrose heeft er in de Nederlandse praktijk onder andere al toe geleid dat de longfunctie van patiënten is verbeterd en dat patiënten minder vaak infecties krijgen waarvoor behandeling met antibiotica nodig is.[1]

[1] D.D. Zomer-van Ommen, R. Okhuijsen-Kos, stuurgroep NCFR, J.J. Noordhoek-van der Staay; Nederlandse CF Registratie Jaarrapport 2024; Soest, Nederland; Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. © 2025

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026021927

Geregistreerde indicaties
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) tabletten en granulaat zijn geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) voor de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 2 jaar en ouder die ten minste één niet-klasse I-mutatie in het CFTR-gen hebben.

Ivacaftor (Kalydeco®) tabletten en granulaat zijn daarnaast geïndiceerd als monotherapie bij bepaalde patiënten met cystische fibrose en 'gating' of R117H-mutaties. Ook kan ivacaftor bij bepaalde mutaties worden ingezet in combinatie met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®).

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

Huidige voorwaarde ivacaftor:
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*
    1. *homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of*
    2. *heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-->G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-->A, 3272-26A-->G en 3849+10kbC-->T, of*
4. *van twee jaar en ouder die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen, in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.*

Claim registratiehouder
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor heeft een meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling bij patiënten met cystische fibrose en twee niet-F508del mutaties. Bij patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan ten minste één R117H of specifieke "gating" mutatie heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor een meerwaarde ten opzichte van ivacaftor monotherapie.

De registratiehouder verzoekt daarbij om uitbreiding van de nadere voorwaarden.

Pakketadvies
In 2025 adviseerde het Zorginstituut uw voorganger om elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) voor de genoemde indicatie *niet* op te nemen in het basispakket.[2] Het Zorginstituut kwam namelijk tot de conclusie dat de behandeling bij de genoemde indicatie weliswaar voldeed aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', maar dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder van onvoldoende kwaliteit was. Hiermee kon het Zorginstituut geen advies geven ten behoeve van prijsonderhandelingen.

Zorginstituut Nederland adviseert u nu, na herbeoordeling van de aangepaste

[2] Advies - nog geen vergoeding elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) voor de behandeling van zeldzame vormen van taaislijmziekte | Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026021927

kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder, om elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) voor patiënten met cystische fibrose en twee niet-F508del mutaties in het CFTR-gen niet op te nemen in het GVS, tenzij de nettoprijs van de behandeling na succesvolle prijsonderhandelingen met meer dan 73% kan worden gereduceerd. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data namelijk ongunstig. Bij de prijsonderhandelingen dient meer dan 73% korting te worden bedongen vanwege de op dit moment al hoge maatschappelijke uitgaven aan elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en ivacaftor (Kalydeco®) voor een relatief beperkt aantal patiënten. Daar komt bij dat er in de kosteneffectiviteitsanalyse alleen patiënten zijn meegenomen waarbij al aangetoond was dat hun specifieke mutaties responsief waren op de behandeling, wat inhoudt dat de kosten van de proefbehandeling hier niet in zijn meegenomen.

Daarnaast adviseren wij u om de nadere voorwaarden van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor op bijlage 2 van het GVS als volgt aan te passen:

Nieuwe voorwaarde elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor:
uitsluitend in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten

1. *die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen of;*
2. *die twee niet-F508del mutaties hebben en een proefbehandeling krijgen. Na de proefbehandeling uitsluitend wanneer de proefbehandeling effectief is geweest.*

Nieuwe voorwaarde ivacaftor:
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*
    1. *homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of*
    2. *heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-->G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-->A, 3272-26A-->G en 3849+10kbC-->T, of*
4. *in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor die*
    1. *ten minste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen of;*
    2. *die twee niet-F508del mutaties hebben en een proefbehandeling krijgen. Na de proefbehandeling uitsluitend wanneer de proefbehandeling effectief is geweest.*

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling
Therapeutische waarde
In 2025 oordeelde het Zorginstituut, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose en twee niet-F508del mutaties, waarvan ten minste één mutatie in het CFTR-gen die mogelijk responsief is. Bij patiënten voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is, heeft de behandeling een

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026021927

meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Bij CF-patiënten met een R117H of specifieke "gating" mutatie heeft de behandeling ten minste een gelijke waarde ten opzichte van ivacaftor, omdat er op dit moment onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om een meerwaarde aan te kunnen tonen.

Uit de direct vergelijkende, gerandomiseerde studie bij patiënten met verschillende zeldzame niet-F508-del mutaties blijkt dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor een klinisch relevant effect laat zien ten opzichte van best ondersteunende zorg op verschillende relevante uitkomsten. In deze studie zijn echter alleen patiënten met bepaalde zeldzame mutaties geïncludeerd die op basis van een in-vitro test responsief bleken. Data uit observationele studies lijken erop te wijzen dat sommige patiënten met R117H of specifieke 'gating' mutaties voldoende baat hebben bij ivacaftor monotherapie, maar dat er ook patiënten zijn die wel baat hebben bij een switch van ivacaftor monotherapie naar elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor.

Omdat cystische fibrose een zeer heterogeen ziektebeeld is, kunnen de ernst en de symptomen tussen patiënten variëren. Ook bestaat er veel variatie in het effect van behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor bij deze patiënten. Daarom is het Zorginstituut van mening dat alle patiënten met niet-F508del mutaties met een proefbehandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor zouden moeten starten en dat het effect van deze behandeling aan het eind van de proefperiode[3] geëvalueerd moet worden aan de hand van meetbare criteria. Op deze wijze kan worden gegarandeerd dat alleen patiënten behandeld gaan worden die voldoende baat hebben bij elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor.

Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat dat er in jaar 3 na opname in het pakket maximaal 125 patiënten met twee niet-F508del mutaties met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor worden behandeld. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €170.114. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €21,3 miljoen in het derde jaar. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van ivacaftor komt de budgetimpact in jaar 3 op €17,8 miljoen. Hierbij is gerekend met lijstprijzen.

Er bestaat met name onzekerheid over hoeveel patiënten daadwerkelijk responsief zijn op de behandeling en worden doorbehandeld na de proefperiode. Wanneer wordt aangenomen dat 40% van de patiënten na de proefbehandeling stopt met de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor bedraagt de budgetimpact €10,4 miljoen in jaar 3. Dit onderschrijft het belang van de proefbehandeling.

Kosteneffectiviteit
In 2025 oordeelde het Zorginstituut, na advisering door de WAR, dat de kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder had aangeleverd van onvoldoende kwaliteit was. Het Zorginstituut heeft nu de door de

[3] Tijdens de beoordeling van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor in 2025 ging het Zorginstituut uit van een proefbehandeling van 8 weken. Bij het daarna opstellen van het Gepast Gebruik-arrangement is met partijen overeengekomen dat 12 weken een passendere periode is.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026021927

registratiehouder aangepaste kosteneffectiviteitsanalyse herbeoordeeld.

De registratiehouder heeft twee base case analyses aangeleverd waarbij verschillende aannames zijn gedaan omtrent de impact van de behandeling op de kwaliteit van leven. Het Zorginstituut oordeelt nu, na advisering door de WAR, dat de aanpak in één van de twee base cases methodologisch juist is en resulteert in een kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit voor besluitvorming. De kosteneffectiviteitsschatting van deze analyse ligt boven de voor deze aandoening geldende referentiewaarde; elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt €361.926 per gewonnen QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 zou de prijs van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor met 73% moeten zakken om kosteneffectief te zijn.

Het Zorginstituut merkt op dat in de kosteneffectiviteitsanalyse alleen patiënten zijn meegenomen waarbij al aangetoond was dat hun specifieke mutaties responsief waren op de behandeling. Hoewel dit aansluit bij hoe de behandeling in de Nederlandse praktijk zal worden ingezet, zijn de kosten van de proefbehandeling, welke in de praktijk wel gemaakt worden, niet meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut adviseert u hier rekening mee te houden bij de onderhandelingen door meer dan 73% korting te bedingen.

Passende Zorg
Om ervoor te zorgen dat alleen patiënten behandeld gaan worden die voldoende baat hebben bij elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor, zijn veldpartijen de afgelopen periode een Gepast Gebruik-arrangement overeengekomen. Onderdeel hiervan zijn onder andere afspraken over het starten van de proefbehandeling, het beoordelen van het behandeleffect, het stoppen van de proefbehandeling en de rapportage van data die inzicht geven in de effectiviteit van proefbehandelingen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®)+Kalydeco®) bij de behandeling van patiënten vanaf 2 jaar met cystische fibrose met twee niet-F508del mutaties in het CFTR-gen

Herbeoordeling uitbreiding nadere voorwaarden in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 12 oktober 2026

Colofon

Zaaknummer	2024013523
Contactpersoon	Dr. Mw. J.M. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Vertex Pharmaceuticals

Inhoudsopgave

Colofon **2**

Samenvatting **5**

1 Inleiding **8**
1.1 Geregistreerde indicatie 8
1.2 Te beoordelen indicatie 8
1.3 PICOTS 8
1.4 Herbeoordeling 9

2 Raamwerk van de economische evaluatie **10**
2.1 Literatuuronderzoek 10
2.1.1 Klinische studies 10
2.1.2 Aanvullende literatuur 11
2.1.3 Economische evaluaties 12
2.2 Uitwerking PICOTS 13
2.2.1 Patiëntenpopulatie 13
2.2.2 Nieuwe behandeling 14
2.2.3 Vergelijkende behandeling 14
2.2.4 Klinische uitkomsten 14
2.2.5 Tijdshorizon 16
2.2.6 Setting 16

3 Methode **17**
3.1 Modelsettings 17
3.2 Inputgegevens 18
3.2.1 Patiëntprofielen 18
3.2.2 Updaten patiëntprofielen 25
3.2.3 Longtransplantaties 32
3.2.4 Stoppen met de behandeling 33
3.2.5 Therapietrouw 34
3.2.6 Bijwerkingen 35
3.2.7 Kwaliteit van leven van de patiënt 36
3.2.8 Kwaliteit van leven van mantelzorgers 41
3.2.9 Overzicht van klinische inputparameters gebruikt in het herziene model bij de herindiening 41
3.2.10 Kosten 43
3.3 Validatie 50
3.3.1 Validatie van het conceptuele model 50
3.3.2 Validatie van de inputdata 50
3.3.3 Technische validatie 51
3.3.4 Operationele validatie 51
3.4 Analyses 54
3.4.1 Base case analyse 54
3.4.2 Probabilistische analyse 55
3.4.3 Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA) 55
3.4.4 Scenarioanalyses 55
3.4.5 Value Of Information (VOI) analyse 59

4 Resultaten **60**
4.1 Ziektelast 60
4.2 Totale en incrementele effecten 60
4.3 Totale en incrementele kosten 61
4.4 Kosteneffectiviteit 61

4.5 Benodigde prijskorting 63
4.6 Onzekerheidsanalyses 63
4.6.1 Deterministische onzekerheidsanalyse 63
4.6.2 Scenarioanalyses 64
4.6.3 Value Of Information (VOI) analyse 67

5 Discussie en conclusie 68

6 Referenties 69

Bijlage A 74

Bijlage B. Details kostenberekeningen 75

Bijlage C. Variabelen meegenomen in de PSA 77

Bijlage E. Variabelen meegenomen in de DSA 80

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®) in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Dit rapport betreft een herbeoordeling. In de initiële beoordeling, van oktober 2025, concludeerde het Zorginstituut dat de FE-analyse van onvoldoende kwaliteit was en dat de uitkomsten niet gebruikt konden worden bij de besluitvorming.[1] De registratiehouder heeft daarom in juni 2026 een aanvraag voor een herbeoordeling ingediend.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie
In deze beoordeling betreft het een indicatie-uitbreiding van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties in het CFTR-gen.

Vergelijkende behandeling
In de farmaco-economische analyse is ELX/TEZ/IVA vergeleken met best ondersteunende zorg.

Farmaco-economische analyse
De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een *patient-level microsimulatie* model voor het uitvoeren van de analyse. De klinische studies (studie 124 en studie 125) die ten grondslag liggen aan het model hebben een follow-up duur van respectievelijk 24 weken en 96 weken.

Deze gegevens zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdshorizon. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief en er is een discontering toegepast van 3% bij toekomstige kosten en 1,5% bij toekomstige effecten.

De registratiehouder heeft twee base case analyses aangeleverd, waarvan er één de basis vormt voor de resultaten in dit rapport. De andere base case heeft het Zorginstituut als scenarioanalyse opgenomen.

Effecten
Inzet van ELX/TEZ/IVA resulteert gemiddeld in 17,3 QALYs per patiënt (deterministisch). Indien er gebruik wordt gemaakt van best ondersteunende zorg, resulteert dat in 10,1 QALYs. De incrementele gezondheidswinst komt daarmee uit op 7,2 QALYs (deterministisch). Deze gezondheidswinst wordt met name gedreven doordat patiënten langer leven.

Kosten
In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen. De gemiddelde totale kosten bedragen €3.139.148 wanneer een patiënt behandeld wordt met ELX/TEZ/IVA en €518.730 wanneer een patiënt behandeld wordt met best ondersteunende zorg. De incrementele kosten per patiënt komen daarmee uit op €2.620.418 (deterministisch). Dit verschil wordt met name gedreven door de kosten van ELX/TEZ/IVA+IVA.

Kosteneffectiviteit
De registratiehouder rapporteert een probabilistische ICER van €361.926 per gewonnen QALY. De ICER op basis van de deterministische analyse bedraagt €319.794. De geldende referentiewaarde bedraagt €80.000 bij een berekende ziektelast van 0,72.

Onzekerheid
De probabilistische analyse laat zien dat er spreiding is in de incrementele kosten en effecten. De kans dat ELX/TEZ/IVA kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van €80.000 is 0%.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat de resultaten van het model vooral gevoelig zijn voor de therapietrouw na 24 weken, de utiliteiten (naar FEV_1-categorie) en de behandelingspecifieke verhoging van de utiliteiten.

Discussie
Voor de verschillende aspecten van de farmaco-economische analyse (modelstructuur, analysetechniek, inputgegevens, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs.

Een belangrijk discussiepunt betreft de verhoging van de basisutiliteiten bij gebruik van ELX/TEZ/IVA. De registratiehouder heeft daarom twee base cases aangeleverd: een base case met deze utiliteitsverhoging en een base case zonder deze utiliteitsverhoging. Voor de basiswaardes van de utiliteiten (3 categorieën van ppFEV1) heeft de registratiehouder waardes uit de literatuur gekozen. Dit betreft EQ-5D-data van een andere subpopulatie CF-patiënten die geen ELX/TEZ/IVA gebruikten. De registratiehouder is van mening dat een verhoging van de utiliteiten bij gebruik van ELX/TEZ/IVA gerechtvaardigd is, omdat ELX/TEZ/IVA niet enkel effect heeft op de longfunctie, maar ook op andere aspecten van de ziekte. De verhoging van de utiliteiten door ELX/TEZ/IVA in één van de twee base cases wordt gebaseerd op een ziektespecifieke CFQ-R vragenlijst. De CFQ-R(-8D) (ziektespecifiek) en de EQ-5D (generiek) meten, ook als je kijkt naar de domeinen/items, niet hetzelfde construct. Bovendien verschilt de range van utiliteitscores tussen de twee instrumenten (de CFQ van 0,236 tot 1,0 en de EQ-5D van 0,0 tot 1,0). Het combineren van EQ-5D gebaseerde utiliteiten voor de gezondheidstoestanden met CFQ-R-8D gebaseerde utiliteiten voor het behandelingseffect, is daarom methodologisch niet juist. Het Zorginstituut gaat hier dan ook niet mee akkoord en hanteert in dit rapport de base case zonder de utiliteitsverhoging als uitgangpunt. Het Zorginstituut vindt dat alleen deze base case bruikbaar is voor de besluitvorming.

Een ander belangrijk kritiekpunten bij deze herbeoordeling is als volgt: de registratiehouder neemt aan dat ELX/TEZ/IVA over de hele levensloop (zo lang de behandeling wordt voortgezet) resulteert in een constante verlaging van de langetermijnachteruitgang van de ppFEV1 en in het voorkomen van longaanvallen. Er zijn scenarioanalyses toegevoegd waarin de mate van de verlaging is aangepast maar geen scenario's waarin de duur is aangepast. Volgens de registratiehouder was het niet mogelijk om deze aannames over een kortere tijdshorizon toe te passen in het model. Hierdoor is de impact van de onzekerheid hieromtrent niet in kaart gebracht. Alle eerdere kritiekpunten zijn door de registratiehouder opgelost.

Eindconclusie
Het Zorginstituut concludeert dat deze FE-analyse van voldoende kwaliteit is voor de besluitvorming. De ICER die de kosteneffectiviteit het beste weergeeft bedraagt €361.926 per

gewonnen QALY. Er is een prijskorting van ten minste 73% nodig om te zorgen dat de ICER onder de referentiewaarde van €80.000 komt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 7 september 2026.

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor (Kaftrio®) in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) in het kader van uitbreiding van de nadere voorwaarden in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van deze behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality-adjusted life year*): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de *incremental cost effectiveness ratio* (ICER).

1.1 Geregistreerde indicatie

Elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor (ELX/TEZ/IVA) is in tabletvorm geregistreerd in een combinatieschema met ivacaftor (IVA) voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen hebben. De behandeling is ook in granulaatvorm beschikbaar. ELX/TEZ/IVA granulaat is geregistreerd in een combinatieschema met IVA voor de behandeling van CF bij pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar die ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben.[2]

In februari 2025 heeft de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) geadviseerd om de therapeutische indicatie uit te breiden voor patiënten van 2 jaar en ouder die tenminste één niet-class I mutatie in het CFTR gen hebben.[3] Dit betekent dat de geregistreerde indicatie uitgebreid zal worden voor patiënten die op beide allelen van het CFTR-gen een niet-F508del-mutatie hebben en die bewezen of mogelijk responsief zijn op behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA. Patiënten die twee klasse I mutaties hebben, zijn in principe niet responsief op deze behandeling. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat er uitzonderingen bestaan.[4]

Voor meer informatie over de indicatie wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.[1]

1.2 Te beoordelen indicatie

In het voorliggende rapport wordt de kosteneffectiviteit beoordeeld van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) bij de behandeling van CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties in het CFTR-gen voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is. Het Zorginstituut doet dit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

1.3 PICOTS

De PICOTS behorende bij deze beoordeling is weergegeven in **tabel 1**. De vergelijkende behandeling bestaat uit best ondersteunende zorg/standaard symptomatische behandeling.

Tabel 1: PICOTS

Patiëntenpopulatie	CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties waarvoor nog geen CFTR-modulator beschikbaar is
Interventie	ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA
Vergelijkende behandeling	Best ondersteunende zorg/standaard symptomatische behandeling
Uitkomsten	Belangrijke klinische uitkomsten: - Longfunctie (gemeten met ppFEV1) - Aantal longaanvallen - Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore) - Ernstige ongunstige effecten - Aantal stakers als gevolg van ernstige ongunstige effecten Belangrijke klinische uitkomsten die gemodelleerd worden in de FE-analyse: - ppFEV1 - Gewicht-voor-leeftijd z-score - Longaanvallen - Stoppen met de behandeling - Therapietrouw - Longtransplantaties - CF-gerelateerde diabetes - Bijwerkingen
Tijd	Levenslange tijdshorizon
Setting	Het betreft een orale behandeling die patiënten dagelijks zelf in kunnen nemen in de thuissituatie

1.4 Herbeoordeling

Dit rapport betreft een herbeoordeling. In de initiële beoordeling, van oktober 2025, concludeerde het Zorginstituut dat de FE-analyse van onvoldoende kwaliteit was en dat de uitkomsten niet gebruikt konden worden bij de besluitvorming.[1] De registratiehouder heeft daarom in juni 2026 een aanvraag voor een herbeoordeling ingediend.

De registratiehouder is verzocht om alleen wijzigingen in het dossier door te voeren n.a.v. de kritiekpunten van het Zorginstituut die zijn vermeld in het FE-rapport van oktober 2025.
In dit FE-rapport wordt beoordeeld of de registratiehouder de openstaande kritiekpunten voldoende verwerkt heeft in de FE-analyse. Dit rapport bevat de gehele beschrijving van de aangeleverde analyse in combinatie met de kritiekpunten van het Zorginstituut bij de initiële beoordeling en de kritiekpunten bij deze herbeoordeling.

2 Raamwerk van de economische evaluatie

2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1 Klinische studies

De registratiehouder had voor de initiële indiening een literatuuronderzoek uitgevoerd naar relevante klinische studies in PubMed op 10 juni 2025. Daarin zijn alle publicaties meegenomen die geïdentificeerd zijn sinds de startdatum van het oorspronkelijke literatuuronderzoek op 7 juli 2024. Er is hier specifiek gezocht naar publicaties naar de werkzaamheid en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij de behandeling van nietF508del CF-patiënten van twee jaar en ouder. De registratiehouder heeft na het toepassen van verschillende in- en exclusiecriteria 4 belangrijke studies geïdentificeerd waarin de effectiviteit van ELX/TEX/IVA is onderzocht, namelijk:

- Burgel et al.[5]: in deze observationele studie wordt de klinische respons geëvalueerd van patiënten zonder F508del mutaties in Frankrijk die gebruik maakten van ELX/TEZ/IVA in een *compassionate use* programma. Er werden 84 patiënten van 12 jaar en ouder met een niet-F508del mutatie en gevorderde longziekte geïncludeerd, waarbij gevorderde longziekte werd gedefinieerd als een *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* (ppFEV1) van 40% of lager. Gedurende een behandelperiode van 4 tot 6 weken werd het effect van de behandeling geëvalueerd. De onderzochte eindpunten waren hoest, slijmproductie en/of niet-invasieve beademing, veranderingen in zweetchloride, ppFEV1 en gewicht.[5]
- Cromwell et al.[6]: in deze observationele studie is de klinische respons geëvalueerd bij patiënten van 6 jaar en ouder zonder F508del mutaties met ten minste één responsieve CFTR-mutatie waar ELX/TEZ/IVA voor is geregistreerd door de FDA. Op basis van gegevens van 818 patiënten werd een pre/post-vergelijking uitgevoerd. Eindpunten waren ppFEV1, aantal longaanvallen, BMI en gewicht.[6]
- Lupas et al.[7]: dit betreft een systematische review en meta-analyse waarin 20 studies zijn geïncludeerd die een klinische respons op ELX/TEZ/IVA onderzochten bij CF-patiënten zonder F508del-mutatie. Er zijn gegevens van 164 patiënten geïncludeerd.[7]
- Salomon et al.[8]: In dit prospectieve, open-label, enkel-armige onderzoek wordt de klinische response geëvalueerd van patiënten (n=20) met CF van 12 jaar of ouder in de VS, die ten minste één N1303K-variant en ten minste één $CFTR^{N1303K}$-allel hadden, en die volgens de richtlijnen van de FDA niet in aanmerking kwamen voor CFTR modulatoren. Deelnemers kregen gedurende 28 dagen ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA, gevolgd door een 28-dagen *washout* periode. Eindpunten waren: gemiddelde verandering in het chloridegehalte in zweet vanaf de baseline tot dag 28 (primair), veranderingen in het ppFEV1, de ademhalingsdomeinscore van de CFQ-R, BMI en gewicht na gebruik van ELX/TEZ/IVA.

De studies die in het oorspronkelijke literatuuronderzoek werden geïdentificeerd staan beschreven in **Tabel 2.**

Tabel 2: Geïncludeerde studies uit het literatuuronderzoek van 7 juli 2024 naar publicaties over ELX/TEZ/IVA voor de behandeling van CF bij niet-F508del patiënten.

	Auteur	Jaartal	Titel	Relevante interventie(s)
1	Salvatore *et al.*	2020	Ivacaftor improves lung disease in patients with advanced CF carrying CFTR mutations that confer residual function.	IVA
2	Huang *et al.*	2021	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Improved Clinical Outcomes in a Patient with N1303K-CFTR Based on *In Vitro* Experimental Evidence	ELX/TEZ/IVA

3	Elson *et al.*	2022	CFTR Modulator Therapy in an Individual With Cystic Fibrosis Caused by a N1303K CFTR Variant and Infected With *Mycobacterium abscessus*.	ELX/TEZ/IVA (en TEZ/IVA)
4	Livnat *et al.*	2023	Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying niet-F508del mutations	ELX/TEZ/IVA
5	Burgel *et al.*	2023	The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant	ELX/TEZ/IVA
6	Sadras *et al.*	2023	Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation.	ELX/TEZ/IVA
7	Graeber *et al.*	2023	Personalized CFTR Modulator Therapy for G85E and N1303K Homozygous Patients with Cystic Fibrosis.	ELX/TEZ/IVA
8	Leung *et al.*	2023	Elexacaftor- Tezacaftor-Ivacaftor in 2 cystic fibrosis adults homozygous for M1101K with end- stage lung disease	ELX/TEZ/IVA
9	Heneghan *et al.*	2023	Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del).	ELX/TEZ/IVA
10	Burgel *et al.*	2024	Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint.	ELX/TEZ/IVA
11	Zemanick *et al.*	2024	Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis.	ELX/TEZ/IVA
12	Aluma *et al.*	2024	Clinical efficacy of CFTR modulator therapy in people with cystic fibrosis carrying the I1234V mutation.	ELX/TEZ/IVA (en TEZ/IVA)
13	Tupayachi *et al.*	2024	Response to Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis with the N1303K mutation: Case report and review of the literature	ELX/TEZ/IVA
14	Pinto *et al.*	2024	Efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in portuguese adolescents and adults with cystic fibrosis carrying non-F508del variants.	ELX/TEZ/IVA
15	Goncalves *et al.*	2024	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effectiveness in N1303K Variant in Adult People With Cystic Fibrosis	ELX/TEZ/IVA
16	Lupas *et al.*	2024	The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta- analysis	ELX/TEZ/IVA

Aanpassingen herindiening
Op 6 september 2026 heeft de registratiehouder een update van het literatuuronderzoek uitgevoerd. Hier zijn geen nieuwe relevante studies uit naar voren gekomen.

2.1.2 Aanvullende literatuur

Op het moment van het uitvoeren van het literatuuronderzoek was de klinische registratiestudie nog niet gepubliceerd. De volgende studies had de registratiehouder zelf nog toegevoegd:

- VX21-445-124 (studie 124): een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ELX/TEZ/IVA is onderzocht bij patiënten van 6 jaar en ouder met niet-F508del mutaties.[9] Er werden alleen patiënten met mutaties geïncludeerd waarvan al was aangetoond dat ze reageerden op de behandeling. Patiënten (n=307) werden willekeurig verdeeld (verhouding 2:1) over twee behandelarmen (ELX/TEZ/IVA en placebo). De studie had een follow-up duur van 24 weken. De primaire uitkomstmaat van de studie was de longfunctie (gemeten met *percentage predicted forced expiratory volume in the first second* (ppFEV1)). De CFQ-R symptoomscore, het aantal longaanvallen, de zweetchlorideconcentratie en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten van de studie.
  Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 125).
- VX21-445-125 (studie 125): een fase III, multicenter, open-label extensiestudie van de studie 124 waarin alle patiënten behandeld werden met ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken. Het doel van de studie is de lange termijn veiligheid en werkzaamheid van ELX/TEZ/IVA te onderzoeken bij niet-F508del CF patiënten van 6 jaar en ouder. In de EPAR is data gepubliceerd van de eerste interim-analyse na vier weken. De registratiehouder heeft het clinical study report (CSR) aangeleverd met de resultaten van 96 weken; deze zijn nog niet gepubliceerd.

De uitkomsten van studie 124 en 125 vormen de basis van de effectiviteitsinput van ELX/TEZ/IVA.

Aanpassingen herindiening
Bij de herindiening van het dossier heeft de registratiehouder de gegevens van studie 125 middels een CSR aangeleverd, zoals hierboven beschreven. De registratiehouder heeft niet aangegeven of de eerdere literatuursearch opnieuw is uitgevoerd en of er dus andere nieuwe studies zijn gevonden. Dit is een kritiekpunt: bij een herindiening dient de literatuursearch geüpdatet te zijn.

2.1.3 Economische evaluaties

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd naar relevante economische evaluaties in Pubmed op 1 mei 2025. Hierbij heeft de registratiehouder geen relevante studies gevonden. Ook bij een update op 27 maart 2026 zijn geen additionele studies gevonden.

Search:
("cost-utility"[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab]) AND ("ivacaftor" OR " IVA" OR "Kalydeco" OR "tezacaftor" OR "elexacaftor" OR "ELX/TEZ/IVA" OR "ELX/TEZ/IVA" OR "ETI" OR "Kaftrio")

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
1. De indicatie van de medicatie is de behandeling van patiënten met CF
2. De studiepopulatie is twee jaar en ouder
3. De studieopzet betreft een economische evaluaties, waaronder een kosteneffectiviteitsanalyse of een kostenutiliteitsanalyse.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
1. Artikel niet Engelstalig
2. Verkeerde studieopzet
3. Verkeerde indicatie
4. Verkeerd publicatietype, bijvoorbeeld congresbijdragen of reviews.

Nog relevant te noemen is de systematische literatuur studie en economische evaluatie van Edwards et al.[10] gepubliceerd in mei 2025. In dit artikel wordt de effectiviteit en kosteneffectiviteit van ELX/TEZ/IVA voor behandeling van CF en ten minste 1 F508del-mutatie geëvalueerd. Het *patiënt level* simulatie model wat gebruikt is voor de huidige beoordeling wordt uitgebreid hierin besproken.

2.2 Uitwerking PICOTS

2.2.1 Patiëntenpopulatie

De gemiddelde leeftijd van patiënten in studie 124 is 33,5 jaar en ongeveer de helft daarvan is vrouw. De registratiehouder heeft gegevens bij de Nederlandse Cystic Fibrose Stichting (NCFS) opgevraagd om inzicht te geven in de karakteristieken van de Nederlandse patiëntenpopulatie. Bij de initiële indiening van het dossier betrof dit gegevens van 118 patiënten zonder F508del-mutatie en maximaal één klasse I-mutatie. De verdelingen van leeftijd en geslacht verschilden in beperkte mate tussen de deelnemers van studie 124 en de Nederlandse patiëntenpopulatie. Er was echter wel een relatief groot verschil te zien in de gemiddelde ppFEV1 (studie 124: 67,7%, Nederlandse populatie: 85,5%). De registratiehouder gaf aan dat dit verklaard kon worden doordat een deel van de patiënten ivacaftor monotherapie krijgt. Dit betreft 19,7% van de patiënten (op basis van gegevens van de NCFS).

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Het Zorginstituut merkte op dat deze data ook opgevraagd hadden kunnen worden zonder de patiënten die ivacaftor monotherapie gebruiken, en heeft de registratiehouder verzocht om dat alsnog te doen. Aan de hand van de aangeleverde gegevens kon het Zorginstituut niet goed beoordelen of de gemodelleerde ppFEV1 aansluit op de ppFEV1 van de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Aanpassingen herbeoordeling

De registratiehouder heeft de gegevens opnieuw aangevraagd bij het NCFS, waarbij alleen de patiënten die geen ivacaftor monotherapie zijn geïncludeerd (n=83). De gegevens zijn weergegeven in **tabel 3**. Hieruit blijkt dat de gemiddelde ppFEV1 nog steeds rond de 86% ligt en dat de eerdere verklaring van de registratiehouder niet klopte. De registratiehouder heeft de gegevens voorgelegd aan Nederlandse klinische experts; zij gaven aan dat het jongere leeftijdsprofiel van de Nederlandse populatie bijdraagt aan de hogere ppFEV1.
In studie 124 waren echter geen kinderen van 2 t/m 5 jaar oud geïncludeerd. Om toch patiëntprofielen te genereren voor deze groep kinderen, worden de gegevens van kinderen van 6 t/m 11 jaar gebruikt (zie **paragraaf 3.2.1** voor meer informatie). De leeftijdsverdeling die hierbij wordt gehanteerd is weergegeven in **tabel 7** en lijkt redelijk overeen te komen met de Nederlandse leeftijdsverdeling.
De registratiehouder geeft aan dat toepassing van de karakteristieken van studie 124 in het model (in plaats van de Nederlandse patiëntkarakteristieken) de consistentie waarborgt tussen het gemodelleerde cohort en de populatie waarin de werkzaamheid van ELX/TEZ/IVA is onderzocht. In **paragraaf 3.2.1** wordt hier verder op ingegaan.

Tabel 3: Overzicht van de patiëntkenmerken

	Patiënten in studie 124	Nederlandse patiëntenpopulatie (n=83)
Leeftijd (gemiddelde, bereik)	33,5 (SD: 16,0)	32,7 (SD: 19,3)
Leeftijdsverdeling	<18: 20,8% ≥18: 79,2%	2-5: 6% 6-11: 8% 12-17: 17% ≥18: 69%
Geslacht (% vrouw)	55,1%	48,2%
ppFEV1 (gemiddeld)	67,7%	86,1%

Belangrijk hierbij te benoemen is dat het Zorginstituut, in samenspraak met betrokken partijen, afspraken zal maken omtrent het gepast gebruik van ELX/TEZ/IVA. Het voornemen is om, in lijn met de aanbeveling van de EMA, alle CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties eerst een proefbehandeling te geven. Na 8 weken zal geëvalueerd worden of voldoende effect is bereikt.

Indien dit niet zo is, moet de behandeling gestopt worden. De precieze invulling van de stopcriteria wordt nog afgestemd.
In studie 124 waren alleen patiënten geïncludeerd waarbij al aangetoond was dat hun specifieke mutaties responsief waren op de behandeling. Er werd vooraf dus een selectie van patiënten gemaakt. Dit sluit aan bij hoe het in Nederland in de praktijk ingezet zal gaan worden, aangezien de behandeling in de Nederlandse praktijk alleen zal worden ingezet bij patiënten die goed reageren op een proefbehandeling. Deze economische evaluatie is grotendeels gebaseerd op de resultaten van studie 124, wat inhoudt dat alleen patiënten gemodelleerd zijn die een respons hebben en na de proefbehandeling mogen continueren met de behandeling.

2.2.2 Nieuwe behandeling

De nieuwe behandeling, ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA, is beschikbaar in granulaat en in tabletten. Patiënten van 2 tot en met 5 jaar kunnen granulaat gebruiken. Patiënten van 6 jaar en ouder kunnen gebruik maken van tabletten.[2]

2.2.3 Vergelijkende behandeling

Alle patiënten worden behandeld met best ondersteunende zorg, ook wel standaard symptomatische zorg genoemd.

2.2.4 Klinische uitkomsten

In studie 124 is behandeling van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA vergeleken met placebo bij patiënten van 6 jaar en ouder met niet-F508del mutaties. Uit deze studie blijkt dat ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA in vergelijking tot placebo leidt tot verbetering op verschillende uitkomstmaten (zie **Tabel 4**).[9]

Tabel 4: Effectiviteit van ELX/TEZ/IVA en placebo in studie 124

Studie 124	ELX/TEZ/IVA N=205	Placebo N=102	Verschil
Verandering in de longfunctie (ppFEV1) vanaf baseline tot 24 weken	+8,9% (95% BI: 7,7;10,0)	-0,4% (95% BI: -2,0;1,3)	MD: + 9,2% (95% BI: 7,2;11,3)
Jaarlijks aantal longaanvallen	0,17 events per jaar 21 longaanvallen / 18 patiënten met ten minste 1 longaanval	0,63 events per jaar 40 longaanvallen / 26 patiënten met ten minste 1 longaanval	Rate ratio: 0,28 (95% BI: 0,15;0,51)
Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore)	+17,5 punten (95% BI: 15,2;19,8)	-2,0 punten (95% BI: -5,2;1,3)	MD: +19,5 punten (95% BI: 15,5;23,5)
Verandering in de gewicht-voor-leeftijd z-score (≤ 20 jaar)	N.R.	N.R.	0,11

BI: betrouwbaarheidsinterval; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, N.R. niet gerapporteerd; M.D.: gemiddeld verschil; ppFEV1: Percentage van de voorspelde waarde van het uitgeblazen volume na een diepe inademing tijdens de eerste seconde van de test; RR: relatief risico . *zie farmacotherapeutisch rapport hoofdstuk 3.3.1

Aanpassingen herbeoordeling

In de herindiening zijn ook de resultaten van studie 125 beschreven, op basis van de aangeleverde CSR. In totaal werden 297 patiënten uit studie 124 geïncludeerd in studie 125, waarvan 195 afkomstig uit de ELX/TEZ/IVA arm en 102 uit de placebo-arm. In totaal hebben 271 patiënten de behandeling tot en met 96 weken voltooid. De resultaten zijn weergegeven in **tabel 5**. De resultaten zijn *least squares*-gemiddelden vanaf de start van studie 124 tot aan het einde van studie 125.

ppFEV1
De verbetering in longfunctie die met ELX/TEZ/IVA werd bereikt in Studie 124, bleef behouden tot en met 96 weken behandeling in Studie 125. Bij patiënten die overstapten van placebo naar IVA/TEZ/ELX bedroeg de least squares-gemiddelde verbetering in ppFEV1 op week 96 7,5 procentpunt (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 5,5-9,5). Zie **figuur 1** voor de absolute verandering in ppFEV1 over de tijd.

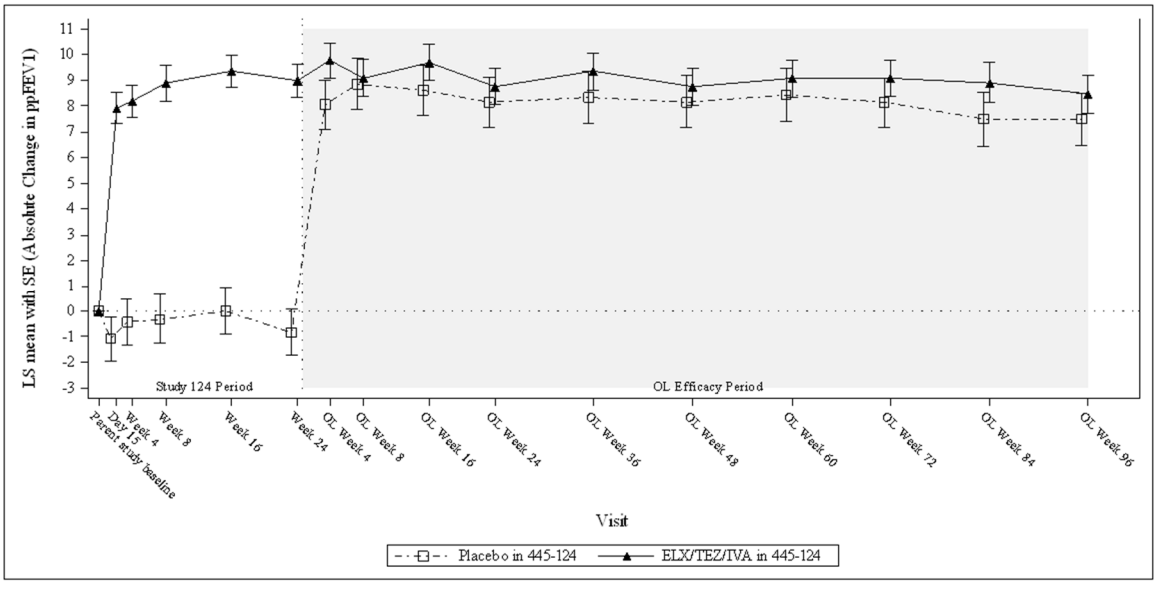
Longaanvallen
Over de cumulatieve behandelperiode traden 200 longaanvallen op, waarbij 33,2% van de patiënten ten minste één exacerbatie doormaakte. De geschatte jaarlijkse incidentie bedroeg 0,24 events per jaar (95% BI: 0,18-0,32).

Tabel 5: Uitkomsten studie 125 (tot en met 96 weken)

	ELX/TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA N = 205 → 195	Placebo → ELX/TEZ/IVA N = 102 → 102
Absolute verandering tot week 96		
PPFev$_1$ LS gemiddeld verschil (95% BI)	8,5 (7,0 - 9,9)	7,5 (5,5 – 9,5)
SwCl, LS gemiddeld verschil (95% BI)	-28,6 (-31,7 - -25,4)	-27,2 (-31,6 - -22,9)
CFQ-R RD, LS gemiddeld verschil (95% BI)	17,5 (14,4 - 20,7)	15,5 (11,2 - 19,9)
BMI, LS gemiddeld verschil (95% BI)	1,30 (1,05 - 1,56)	1,53 (1,18 - 1,88)
Gewicht, LS gemiddeld verschil (95% BI)	4,4 (3,6 - 5,2)	5,2 (4,1 - 6,3)
PEx, aantal patiënten met een event, n(%)	102 (33,2)	
Aantal events	200	
Geschatte jaarlijkse incidentie van events (95% BI)	0,24 (0,18 - 0,32)	

LS: least squares; BI: betrouwbaarheidsinterval; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, SwCL: zweetchlorideniveau; ppFEV1: percentage van de voorspelde waarde van het uitgeblazen volume na een diepe inademing tijdens de eerste seconde van de test

Figuur 1: Absolute verandering in ppFEV1 over de tijd in studie 124 en studie 125



Het Zorginstituut merkt op dat er 10 patiënten in de ELX/TEZ/IVA arm van studie 124 niet in studie 125 zitten. De registratiehouder geeft aan dat 8 patiënten de studie voortijdig beëindigd hebben en daardoor niet in aanmerking kwamen voor studie 125. De overige 2 personen werden niet geïncludeerd in studie 125 wegens zwangerschap. Van de 8 patiënten die voortijdig stopten is bij 2 patiënten niet uit te sluiten dat dit met de werkzaamheid te maken had. Aangezien dit een klein percentage van de totale behandelgroep betreft, is de mogelijke impact hiervan op de resultaten waarschijnlijk zeer beperkt.

2.2.5 Tijdshorizon

Voor deze FE-analyse geldt een levenslange tijdshorizon.

2.2.6 Setting

Patiënten kunnen de tabletten of granulaat thuis oraal innemen.

3 Methode

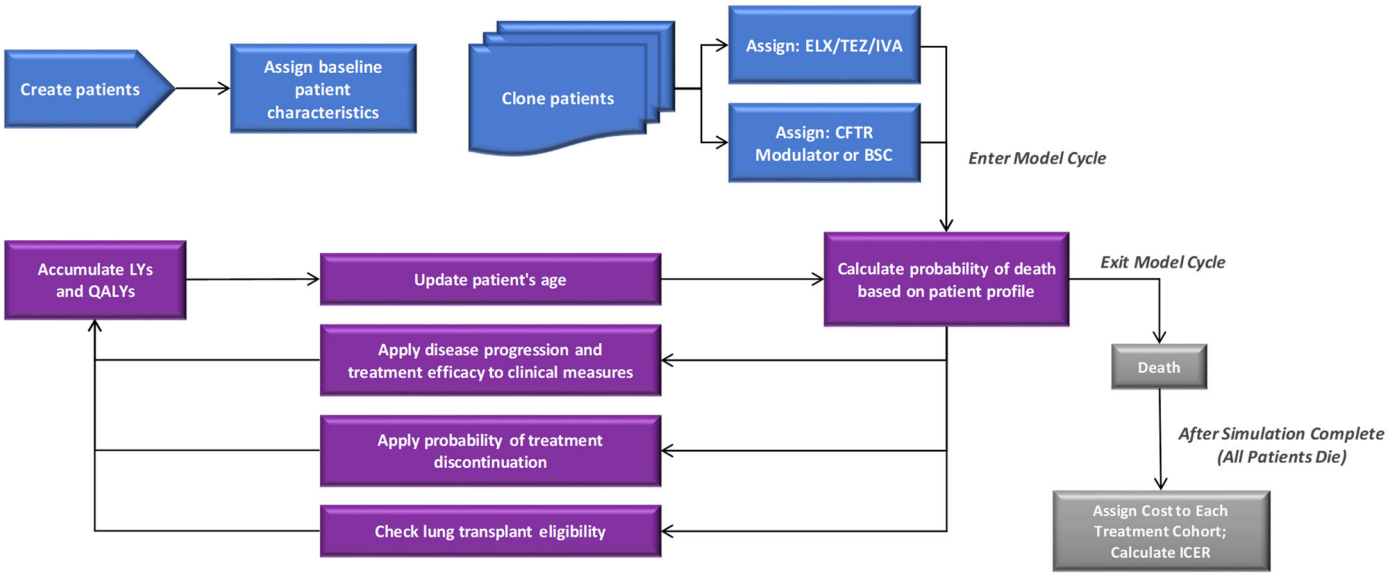
3.1 Modelsettings

In **tabel 6** staan de belangrijkste modelsettings. Er is gebruik gemaakt van een *individual patient-level state transition* model omdat het hiermee mogelijk is om tijdsafhankelijke patiëntkarakteristieken en behandeleffecten te modelleren die de overleving beïnvloeden. Het model simuleert individuele patiënten met een bepaalde set aan patiëntkarakteristieken. Deze patiëntkarakteristieken hebben vervolgens invloed op de overleving van de patiënt. Per vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA en de vergelijkende behandeling worden twee identieke cohorten gesimuleerd, met 2000 patiënten per cohort. Het model bestaat uit de volgende gezondheidstoestanden: mild stadium, matig stadium en ernstig stadium CF. In **figuur 2** is de modelstructuur weergegeven. De cyclusduur is 4 weken gedurende het eerste jaar en daarna is dit 1 jaar. In eerdere vergoedingsaanvragen in Nederland heeft de registratiehouder ook gebruik gemaakt van dit model.[11, 12] De registratiehouder geeft aan dat in het bestaande model alleen de effectiviteits- en veiligheidsdata zijn aangepast voor de niet-F508del populatie en dat de kosten zijn geüpdatet naar 2024. In de modelstructuur zijn geen wijzigingen gedaan.

Tabel 6: Overzicht van de modelsettings

Type model	*Individual patient-level simulation (microsimulation)*
Gezondheidstoestanden	Ernst van de ziekte is gebaseerd op ppFEV1: • Milde CF bij een ppFEV1 ≥ 70% • Matige CF bij een ppFEV1 van ≥40 tot 70% • Ernstige CF bij een ppFEV1 van ≤ 70%
Cyclusduur	Vier weken gedurende de eerste twee jaar, gevolgd door een jaar per cyclus na 1 jaar
Cohortgrootte	2000 patiënten per cohortsimulatie
Initiële verdeling patiënten over de gezondheidstoestanden	Baseline ppFEV1 wordt vastgesteld op basis van patiëntprofielen, in lijn met data van de registratiestudies voor patiënten van 6 tot 12 jaar, waarvan de ppFEV1 voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is afgeleid (gegeven het feit dat ppFEV1 niet gemeten kan worden bij kinderen van 2 t/m 5 jaar).
Tijdshorizon	Levenslang
Perspectief	Maatschappelijk perspectief
Discontering	1,5% voor toekomstige effecten en 3% voor toekomstige kosten

ppEV1: *percentage predicted forced expiratory volume*, dat wil zeggen: het percentage geschatte hoeveelheid lucht die een persoon geforceerd kan uitademen in één seconde



Figuur 2: Modelstructuur

3.2 Inputgegevens

In deze paragraaf wordt beschreven hoe de ziekte en de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA gemodelleerd worden. Aan de start van het model wordt een overlevingsschatting van de gehele CF-populatie gebruikt. Vervolgens wordt per cyclus op basis van voorspellende patiëntkarakteristieken de individuele overleving voorspeld. Bepaalde patiëntkarakteristieken worden over de tijd beïnvloed door de inzet van CFTR-modulatoren, wat daarmee een effect heeft op de overleving.

3.2.1 Patiëntprofielen

De patiëntkarakteristieken - in de vorm van patiëntprofielen - vormen de basis van het model. Zoals hierboven is beschreven, hebben de patiëntkarakteristieken van elke gesimuleerde patiënt invloed op de overleving in het model. Dit is gemodelleerd aan de hand van een model van Liou et al.[13] In het model van Liou et al. zijn de volgende patiëntkarakteristieken opgenomen:

- Leeftijd
- Geslacht
- *Percent predicted forced expiratory volume per 1 second* (ppFEV1) is een maat voor de longfunctie. Het is het percentage geforceerd expiratoir volume in 1 seconde en geeft aan hoe goed de longen werken. De waarde wordt vergeleken met dat wat het zou moeten zijn. Hoe hoger de ppFEV1, hoe beter de longfunctie is.
- Gewicht-voor-leeftijd z-score is een maat voor de voedingsstatus bij kinderen. Het wordt bepaald door het gewicht van een patiënt uit te drukken in z-scores. Een z-score is een statistische maat die aangeeft hoeveel standaarddeviaties een waarde van het gemiddelde af ligt. Bij de gewicht-voor-leeftijd z-score wordt er dus vergeleken met de gemiddelde waarde van de populatie, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht
- Jaarlijks aantal longaanvallen: dit zijn ingrijpende periodes waarin de ademhalingssymptomen erger zijn dan normaal, die gepaard gaan met een afnemende longfunctie, verminderde kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en verminderde overleving.
- CF-gerelateerde diabetes status
- Luchtweginfecties met Staphylococcus aureus (S. aureus) en Burkholderia cepacia (B. cepacia)
- Pancreasinsufficiëntie

De patiëntprofielen van elke gesimuleerde patiënt worden geüpdatet aan het begin van elke cyclus. Alleen geslacht, pancreasinsufficiëntie, en luchtweginfecties blijven onveranderd over de

tijd en worden niet door de behandeling beïnvloed. Deze patiëntkarakteristieken worden daarom niet in het model gevolgd.

Voor patiënten van 2 t/m 5 jaar wordt alleen leeftijd geüpdatet voor elke cyclus. Voor patiënten van 2 t/m 5 jaar geldt dat de ppFEV1 niet betrouwbaar gemeten kan worden; daarom wordt deze variabele niet gevolgd in het model totdat patiënten 6 jaar oud worden.

De methode voor het genereren van de patiëntprofielen is hetzelfde als in het dossier van 2021.[12] De databronnen die hiervoor worden gebruikt zijn echter niet hetzelfde. In **Tabel 7**Tabel 7 staat een overzicht van de gebruikte studies voor het bepalen van de patiëntprofielen. De registratiehouder geeft aan dat er na *sampling* 338 patiëntprofielen beschikbaar waren.
De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de patiëntkarakteristieken voor de leeftijden 2 t/m 5 jaar te baseren op patiënten van 6 t/m 11 jaar uit studie 124. De data waarmee de patiëntprofielen worden gegenereerd, zijn gebaseerd op CFTR-modulator-naïeve patiënten.

Tabel 7: overzicht van de gebruikte studies voor het genereren van de patiëntprofielen

Patiëntkarakteristieken	Bron
Kinderen van 2 t/m 5 jaar oud: gewicht-voor-leeftijd z-score	Studie 124: patiënten van 6 jaar en ouder met niet-F508del mutaties
Patiënten van 6 jaar en ouder - leeftijd - ppFEV1 - gewicht-voor-leeftijd z-score	Studie 124: patiënten van 6 jaar en ouder met niet-F508del mutaties
Aantal longaanvallen	US CFFPR register in Goss et al.[14], associatie met ppFEV1 berekend zoals in studie van Whiting et al.[15]
CF-gerelateerde diabetes status	UK CF-register[16]
Leeftijdsverdeling: 2-5 jaar: 6,9% 6-11 jaar: 11,2% ≥ 12 jaar: 81,9%	UK CF register[16]

Voor de patiëntkarakteristieken van patiënten van 2 t/m 5 jaar oud zijn de gegevens van patiënten van 6 jaar en ouder gebruikt. De leeftijden in deze leeftijdscategorie zijn willekeurig toegekend. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

Discussie herbeoordeling
In **tabel 8** staat een overzicht van de patiëntkarakteristieken van de populatie die het model genereert, in vergelijking met de Nederlandse populatie. Het Zorginstituut heeft eerder al opgemerkt dat de modelpopulatie niet goed overeenkomt met de Nederlandse patiëntenpopulatie (zie **paragraaf 2.2.1**). De registratiehouder gaf hier eerder de verklaring voor dat de Nederlandse patiëntenpopulatie ook patiënten betrof die IVA monotherapie kregen. Nu deze patiënten uit de data zijn gefilterd, blijkt dit geen verklaring te zijn voor het verschil. De registratiehouder geeft nu als verklaring het verschil in leeftijd. Echter, in **tabel 8** is te zien dat de leeftijden wel goed overeenkomen. De registratiehouder werd verzocht de base case aan te passen zodat de ppFEV1 van de modelpopulatie in lijn is met de Nederlandse patiëntenpopulatie. De registratiehouder heeft nu een nieuwe verklaring aangeleverd, namelijk dat het verschil zou komen doordat het Nederlands register geen gegevens bevat van patiënten die aan klinische studies deelnamen. Dit zou om 21 patiënten gaan. Het Zorginstituut betwijfelt of deze verklaring klopt.

Ondanks de nieuwe verklaring, heeft de registratiehouder een scenarioanalyse toegevoegd waarin de ppFEV1-uitgangswaarde is aangepast naar die van de Nederlandse populatie. Dit is gedaan door bepaalde patiëntprofielen uit het model te halen. De scenarioanalyse laat zien dat de impact op de ICER beperkt is (+2,8%, zie **tabel 41**). Gezien de beperkte impact op de ICER, ziet het Zorginstituut dit niet meer als een belangrijk kritiekpunt.

Tabel 8: Patiëntkenmerken modelpopulatie en Nederlandse populatie

	Nederlandse CF populatie	Modelpopulatie
Gemiddelde leeftijd (jaren)	32,7 (±19,3)	31,1
% Vrouw	48,2%	53,5%
Gemiddelde ppFEV1	86,1% (±23,5)	69,8%

Longaanvallen

Het aantal longaanvallen op baseline en de kansen op het optreden van longaanvallen waarvoor intraveneuze antibiotica en/of opname in het ziekenhuis nodig is in elke modelcyclus, wordt voorspeld op basis van de ppFEV1 en de leeftijd. De relatie tussen longaanvallen (pulmonale exacerbaties) en ppFEV1 en leeftijd is afgeleid uit gegevens van het 2004 US CFFPR register en is gebaseerd op een publicatie van Goss *et al* (2007)., waar gevonden is dat het aantal longaanvallen dat behandeld moet worden met intraveneuze antibiotica en/of waar een ziekenhuisopname voor nodig zijn, toeneemt naarmate de ppFEV1 verslechtert.[14] De gerapporteerde data werden gefit met een exponentiele functie om tot de volgende relatie te komen tussen jaarlijkse aantallen longaanvallen en ppFEV1:[15]

$$rate = ae^{-b \times ppFEV1}$$

In deze formule is *rate* het jaarlijks aantal longaanvallen. De registratiehouder heeft twee vergelijkingen toegepast: één voor patiënten in de leeftijd 6 tot en met 17 jaar (a=8,594 en b=0,035) en één voor patiënten van 18 jaar of ouder (a=3,789 en b=0,026). Aangezien voor kinderen van 2 t/m 5 jaar geen ppFEV1 bekend is, worden er in deze leeftijdsgroep geen longaanvallen toegepast in het model.

CF-gerelateerde diabetes

In het model wordt aangenomen dat patiënten van 2 t/m 5 jaar oud geen CF-gerelateerde diabetes hebben op baseline. Voor de patiënten van 6 jaar en ouder wordt het hebben van CF-gerelateerde diabetes willekeurig toegewezen aan patiënten.

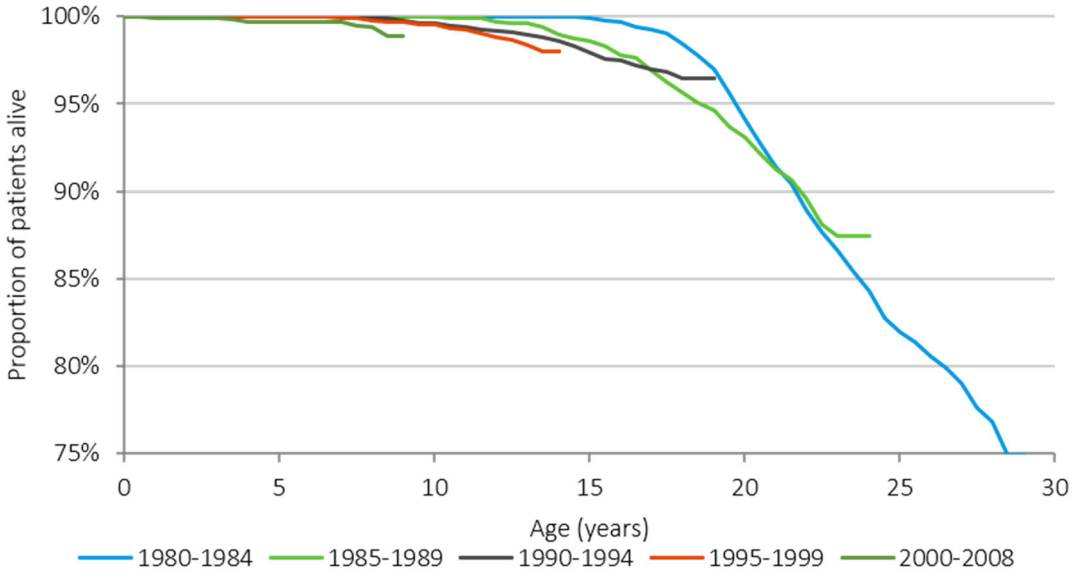
In het model kan elke patiënt die nog geen diabetes had bij aanvang van het model diabetes ontwikkelen in elke volgende cyclus. Het risico op het ontwikkelen van CF-gerelateerde diabetes is gebaseerd op de studie van Adler et al. (2008).[16] De studie van Adler et al. is gebaseerd op gegevens van 8.029 patiënten met CF uit het VK CF-register (1998-2005).[16] De registratiehouder geeft aan dat er in de studie geen onderscheid is gemaakt tussen de verschillende mutaties en daarom gegevens van alle patiënten met CF zijn gebruikt.

Onderliggende overleving

De individuele voorspelling van de overleving wordt bepaald aan de hand van overlevingscurves van CF-patiënten die CFTR-modulator naïef zijn, met daarbovenop een correctie op basis van de individuele patiëntkarakteristieken.

De onderliggende overleving wordt gemodelleerd op basis van Kaplan-Meier (KM) gegevens van vijf geboortecohorten uit het Verenigd Koninkrijk (het VK register).[17] De registratiehouder geeft aan dat het niet mogelijk was om Nederlandse data te gebruiken omdat de Nederlandse CF-registratie patiënten niet lang genoeg gevolgd heeft en inmiddels zijn er CFTR-modulatoren beschikbaar waardoor er geen betrouwbare gegevens van CFTR-naïeve patiënten meer beschikbaar zijn. Het VK-register bevat gegevens van 6.082 patiënten die geboren zijn tussen 1980 en 2008. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de gegevens van de volgende cohorten te gebruiken en samen te voegen: 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 en 2000-2008. De KM-gegevens zijn gedigitaliseerd en volgens omgezet naar data op patiëntniveau volgens de methode van Ishak et al. en Tierney et al.[18, 19] In **Figuur 3** zijn de KM-curves van de verschillende cohorten weergegeven.

Figuur 3: KM-curves van de verschillende cohorten uit het VK-register.



Vervolgens zijn er verschillende parametrische distributies gefit, namelijk: exponential, Weibull, Gompertz, log-logistic, log-normal, en generalized gamma. In **Tabel 9** zijn de Akaike Information Criteria (AIC), Bayesian Information Criteria (BIC) en de voorspelde overleving per gefitte distributie weergegeven. De volgende distributies laten op basis van de AIC en BIC vergelijkbare statistische fit zien: Weibull, Gompertz en log-logistic.

Tabel 9: AIC, BIC en voorspelde overleving per gefitte distributie op de VK-registerdata van 1985-2008

Distributie	AIC	BIC	Voorspelde mediane overleving	Voorspeld 90e Percentiel	Voorspeld 99e Percentiel
Weibull	702,6	715,6	40,8	58,9	72,9
Gompertz	702,6	715,6	30,6	35,9	39,0
Generalized gamma	703,8	723,3	37,7	45,5	48,0
Log-normal	741,0	753,9	83,3	266,0	685,0
Log-logistic	703,5	716,4	44,6	86,5	178,5
Exponential	850,5	857,0	372,7	1.238,0	1.610,0
Gamma	8290*	8304*	40,1	~67	~93

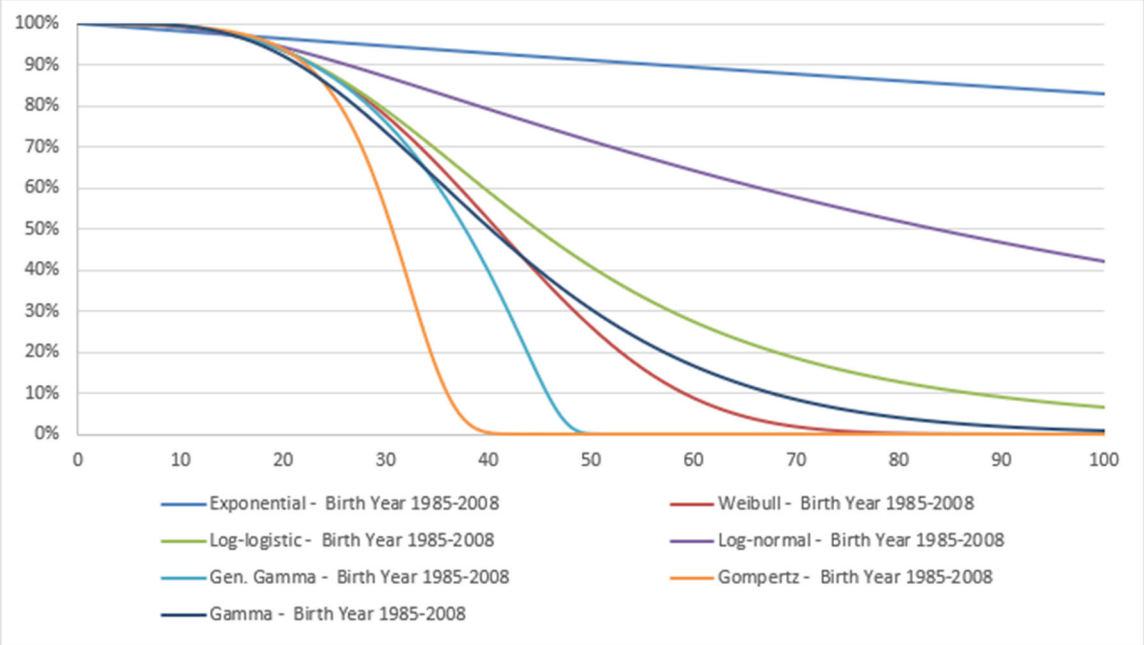
*Het fitten van de gamma distributie betreft een separate analyse waardoor de AIC/BIC waarden niet direct vergeleken kunnen worden met de AIC/BIC waarden van de andere distributies.

In **Figuur 4** zijn de gefitte distributies weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat de Gompertz distributie een onrealistisch korte overleving laat zien en dat de log-logistic distributie een onrealistisch lange overleving (voor CFTR-modulator naïeve patiënten). De Weibull distributie geeft volgens de registratiehouder een realistischer beeld. In een scenarioanalyse is onderzocht wat de impact is van het gebruik van de Gompertz distributie.
In een scenarioanalyse is Ierse mortaliteitsdata gebruikt uit 1985-2004, die zijn geëxtrapoleerd middels de Gompertz distributie (deze had de beste statistische fit). Deze curve laat een zeer vergelijkbaar verloop zien als de geëxtrapoleerde VK-gegevens in de base case analyse.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Het Zorginstituut merkte op dat de data zeer immatuur zijn, wat het lastig maakt om het betrouwbaar te extrapoleren. Daarnaast zijn de extrapolaties gebaseerd op alle patiënten met CF in het VK register. Echter, is CF een heterogene ziekte, waarbij de ernst sterk kan variëren per mutatietype. Het is onzeker of de overleving van de gehele CF-populatie vergelijkbaar is met de overleving van CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties. Daarnaast merkte het Zorginstituut op dat er in de literatuur meer gegevens beschikbaar zijn die gebruikt hadden kunnen worden om de onderliggende overleving te modeleren. Bijvoorbeeld de studie van Keogh et al. waarin recentere gegevens van patiënten met niet-F508del mutaties zijn opgenomen.[20] Het Zorginstituut had de registratiehouder dan ook verzocht om de achtergrondsterfte in het model te updaten aan de hand van recentere gegevens die specifiek betrekking hebben op de niet-F508del mutaties. Er diende hierbij ook een overzicht te worden aangeleverd van de geschikte alternatieve bronnen. Indien er meerdere geschikte bronnen beschikbaar zijn, werd de registratiehouder verzocht deze in scenarioanalyses toe te passen, naast het aanpassen van de bron in de base case analyse.

De registratiehouder werd ook verzocht om bij het fitten van de verschillende distributies ook de gamma distributie toe te voegen aan de mogelijke opties.

Het Zorginstituut was van mening dat de registratiehouder de keuzes in het modelleren van de onderliggende overleving onvoldoende had onderbouwd. Het was niet duidelijk of de meest geschikte bron is gebruikt en ook was niet duidelijk of de schattingen representatief zijn voor de populatie met niet-F508del mutaties.



Figuur 4: Gefitte distributies van de overleving (gefit op VK-registerdata uit 1985-2008)

Aanpassingen herbeoordeling
De registratiehouder heeft de gebruikte overlevingsgegevens wederom voorgelegd aan Nederlandse klinische experts. De experts gaven volgens de registratiehouder aan dat zij het gebruik van deze data ondersteunen voor het modelleren van de overleving. Ze zouden hebben aangegeven dat er geen reden is om wezenlijke verschillen te verwachten in de onderliggende overleving tussen patiënten met non-F508del mutaties en F508del mutaties.
De registratiehouder heeft tevens een systematische literatuursearch uitgevoerd om alternatieve bronnen met betrekking tot de overleving te zoeken. Hierin is alleen gezocht naar studies met gegevens voor de subpopulatie met alleen non-F508del mutaties. Hieruit kwam één relevante studie naar voren, namelijk de studie van Keogh et al, die ook door het Zorginstituut werd aangehaald.[20] In deze studie is de achtergrondsterfte specifiek gemodelleerd voor patiënten met non-F508del mutaties. De registratiehouder heeft een vergelijking gemaakt tussen de

achtergrondsterfte uit de studie van Keogh et al. en de modeloutput. Deze vergelijking wordt verder toegelicht in **paragraaf 3.3.4**. Het Zorginstituut heeft de gegevens van Keogh et al. vergeleken met de modelinput op basis van de geëxtrapoleerde gegevens van het VK-register (zie **tabel 10**). In de studie van Keogh et al. zijn de overlevingsschattingen uitgesplitst naar geslacht. Om goed de vergelijking te kunnen maken, is het gewogen gemiddelde op basis van de gerapporteerde geslachtsverdeling uit de studie berekend. In de tabel is te zien dat de overlevingsschattingen vergelijkbaar zijn. Het Zorginstituut gaat er daarom mee akkoord dat er geen scenario is toegevoegd waarin de data van Keogh et al. zijn toegepast. Tevens is het Zorginstituut van mening dat de gebruikte overlevingsgegevens acceptabel zijn voor deze vergoedingsaanvraag.

Tabel 10: Vergelijking van de geëxtrapoleerde overleving uit het VK-register en de schattingen van Keogh et al.

Overlevingspunt	Keogh et al.[20] – non-F508del, leeftijd (jaar)	Geëxtrapoleerde data VK-register (Weibull distributie)
75% van de patiënten in leven	Mannen: 29,1 (24,4 – 33,8) Vrouwen: 26,3 (22,7 – 29,8) Gewogen gemiddelde: 27,6	~32
Mediane overleving	Mannen: 43,3 (36,2 – 50,4) Vrouwen: 38,4 (31,8 – 45,0) Gewogen gemiddelde: 40,7	40,8
25% van de patiënten in leven	Mannen: 57,6 (48,2 – 67,0) Vrouwen: 51,6 (43,3 – 59,9) Gewogen gemiddelde: 54,4	~52

Overleving op basis van patiëntkarakteristieken

Op basis van de geëxtrapoleerde gegevens wordt de leeftijd-specifieke sterftekans per persoon bepaald. De sterftekans per persoon bij de start van de simulatie wordt herberekend op basis van de patiëntkarakteristieken en een model van Liou et al. (2001)[13] De patiëntkarakteristieken die hierin een rol spelen, zijn beschreven in **paragraaf 3.2.1**.

De studie van Liou et al. (2001) bevat een *Cox proportional hazards* model en een logistisch regressiemodel, beiden gebaseerd op data uit het *Cystic Fybrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR). Deze registratie uit de Verenigde Staten heeft sinds 1986 data verzameld van ongeveer 90% van de patiënten in de VS gediagnostiseerd met CF. De modellen zijn gebaseerd op een cohort 1993-1998. Het logistische regressiemodel is later geüpdatet op basis van recentere gegevens: een cohort uit 2005-2010 en een cohort uit 2011-2016. Dezelfde covariaten zijn gebruikt, maar nieuwe coëfficiënten zijn berekend. Resultaten zijn gepubliceerd in Liou et al. (2020).

Het *Cox proportional hazards* model voorspelt de mortaliteit, en het logistische regressiemodel voorspelt de overleving. In de base case analyse is gebruik gemaakt van het meest recente logistische regressiemodel (2011-2016). De coëfficiënten die zijn berekend op basis van de twee oudere cohorten, zijn in scenarioanalyses toegepast.

Tabel 11: Covariaten en coëfficiënten model van Liou et al.

Covariaat	Logistische regressie coëfficiënt 2020, cohort 2011-2016[21] **Basisanalyse**	Logistische regressie coëfficiënt 2020, cohort 2005-2010[21] **Scenario**	CPH coefficient 2001, cohort 1993-1998[13] **Scenario**
	Coëfficiënt (standaardfout)	Coëfficiënt (standaardfout)	Coëfficiënt (standaardfout)
Leeftijd (per jaar)	0,022 (0,003)	0,020 (0,004)	0,011 (0,0049)
ppFEV1 (per percentage punt)	-0,044 (0,002)	-0,044 (0,002)	-0,042 (0,0025)
Geslacht (vrouw = 1)	-0,170 (0,069)	-0,033 (0,740)	0,150 (0,074)
Gewicht-voor-leeftijd z-score	-0,280 (0,038)	-0,290 (0,042)	-0,280 (0,041)
Pancreasinsufficiëntie (ja = 1)	-0,470 (0,160)	-0,360 (0,190)	-0,140 (0,230)
CFRD (ja = 1)	0,420 (0,070)	0,460 (0,080)	0,440 (0,098)
S. aureus (ja = 1)	-0,410 (0,090)	-0,290 (0,090)	-0,250 (0,090)
B. cepacia (ja = 1)	0,880 (0,230)	1,160 (0,230)	1,410 (0,190)
Jaarlijks aantal longaanvallen (0-5)	0,510 (0,023)	0,500 (0,025)	0,350 (0,024)
Interactie tussen longaanvallen en *B. cepacia*	-0,030 (0,100)	-0,093 (0,100)	-0,280 (0,060)

ppFEV1 = percentage predicted forced expiratory volume in 1 seconde, , CFRD = cystic fibrosis related diabetes, S.aureus = Staphylococcus aureus, B. cepacia = Burkholderia cepacia

Tabel 10 laat zien dat de coëfficiënten van B. cepacia relatief hoog zijn vergeleken met de overige coëfficiënten. Dit betekent dat dit het *B. cepacia* een relatief grote impact heeft op het risico op overlijden. Volgens Liou et al. 2020 komt deze mutatie weinig voor en zal dit dus weinig impact hebben.[21] Dit wordt ook benoemd door Nederlandse klinische experts. Er is een scenario analyse toegevoegd waarbij de coëfficiënt voor *B. cepacia* op 0 is gezet om de impact hiervan te exploreren. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat het hebben van pancreasinsufficiëntie en S. aureus een beschermend effect lijkten te hebben, wat klinisch niet plausibel lijkt. De registratiehouder is dan ook verzocht in een scenario beide coëfficiënten op 0 te zetten. De registratiehouder heeft dit uitgevoerd.

Het mortaliteitsrisico wordt van iedere patiënt in elke cyclus opnieuw berekend (op basis van gewijzigde patiëntkarakteristieken), door een *hazard ratio* te berekenen van de nieuwe cyclus ten opzichte van de vorige cyclus van diezelfde patiënt:

$$HR_i = e^{\beta_1(x_1-\overline{x_1})+\beta_2(x_2-\overline{x_2})+\cdots+\beta_9(x_9-\overline{x_9})}$$

Waar βj de modelcoëfficiënt is van Liou et al. voor risicofactor j, de x_j zijn de waardes van de individuele patiëntkarakteristieken in de huidige cyclus, en $\overline{x_j}$ zijn de waardes van de individuele patiëntkarakteristieken uit de voorgaande cyclus. De *hazard ratio* die volgt uit de formule wordt dan toegepast op de *hazard* uit vorige cyclus om tot de *hazard* voor de huidige cyclus te komen. Door dit proces te herhalen kan de (jaarlijkse) sterftekans van patiënten met elk initieel profiel met risicofactoren ingeschat worden over de tijd.

Er wordt aangenomen dat de sterftekans niet lager kan zijn dan die van de algemene Nederlandse bevolking. De sterftekansen die berekend worden zoals hierboven besproken,

worden vergeleken met de sterftekansen op basis van CBS-gegevens van personen met dezelfde leeftijd en geslacht uit 2023.[22] Indien de sterftekans op basis van de CBS-gegevens hoger is dan die berekend op basis van bovenstaande formule, dan wordt die op basis van de CBS-gegevens toegepast.

De sterftekans per cyclus wordt vervolgens per patiënt berekend aan de hand van de jaarlijkse hazard op mortaliteit door de volgende formule:

$$p = 1 - e^{-h/t}$$

Waar h de jaarlijkse hazard op mortaliteit is zoals bepaald in deze cyclus en t is de cyclusduur in jaren.[23]

Gedurende de leeftijd van 2 t/m 5 jaar wordt aangenomen patiënten niet overlijden. Bovenstaande beschrijving met betrekking het modelleren van sterfte geldt dus vanaf de leeftijd van 6 jaar.

3.2.2 Updaten patiëntprofielen

Zoals eerder toegelicht, worden leeftijd, ppFEV1, het aantal longaanvallen, gewicht-voor-leeftijd z-score en CF-gerelateerde diabetes status aan het begin van elke cyclus geüpdatet. Leeftijd en CF-gerelateerde diabetes status worden niet door de behandeling beïnvloed, de overige patiëntkarakteristieken wel. Het effect van behandeling wordt gemodelleerd door veranderingen in de ppFEV1, in de longaanvallen en de gewicht-voor-leeftijd z-score. In de volgende subparagrafen wordt dit toegelicht.

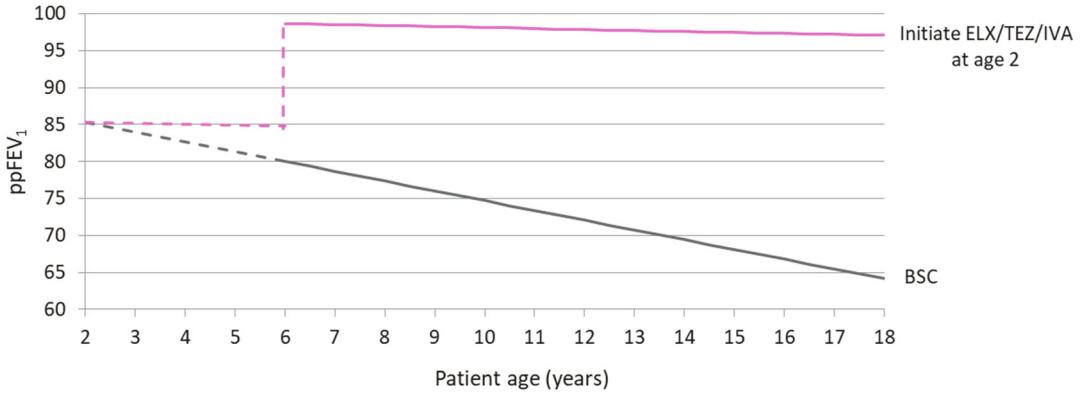
3.2.2.1 CF-gerelateerde diabetes status

De registratiehouder heeft geeft effecten van CFTR-modulatoren op de kans op het ontwikkelen van CF-gerelateerde diabetes toegepast. De registratiehouder geeft aan dat dit conservatief is omdat enkele studies volgens hen hebben aangetoond dat de incidentie van CF-gerelateerde diabetes verlaagd zou worden door het gebruik van CFTR-modulators. Het Zorginstituut ziet in de data van de Nederlandse CF-registratie (2021-2023) nog geen daling in het aantal patiënten met CF-gerelateerde diabetes. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de keuze om hier geen effect op te modelleren.[24]

3.2.2.2 ppFEV1

Met betrekking tot het modelleren van de ppFEV1 wordt aangenomen dat ELX/TEZ/IVA op twee manieren effect heeft: 1) er treedt eerst een acute toename op; en 2) vervolgens een vertraging van de lange termijn achteruitgang. Dit wordt voor alle leeftijden aangenomen.

Aangezien de ppFEV1 niet betrouwbaar kan worden gemeten bij kinderen jonger dan 6 jaar, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de acute toename pas te modelleren op het moment dat patiënten 6 jaar oud worden. **Figuur 5** is een schematische weergave van een voorbeeld van het verloop van ppFEV1 vanaf het tweede levensjaar bij gebruik van ELX/TEZ/IVA en van best ondersteunende zorg. Hierin is te zien dat de toename in ppFEV1 pas vanaf de leeftijd van 6 jaar wordt toegepast. Daarnaast wordt ook aangenomen dat gedurende de jaren tussen de leeftijd van 2 en 6 jaar een instandhouding van de longfunctie wordt bewerkstelligd door ELX/TEZ/IVA. Dit voorkomen van de achteruitgang wordt gemodelleerd door het aantal jaren te vermenigvuldigen met de procentpunten achteruitgang ppFEV1 per jaar. Vervolgens wordt vanaf leeftijd 6 jaar een vertraging van de achteruitgang gemodelleerd.



Figuur 5: Schematische weergave van een voorbeeld van het verloop van ppFEV1 bij gebruik van ELX/TEZ/IVA en van best ondersteunende zorg (BSC)

Acute toename ppFEV1

Het gebruik van CFTR-modulatoren zorgt eerst voor een acute toename van de longfunctie. De registratiehouder nam in de initiële indiening van het dossier aan dat bij alle leeftijden de ppFEV1 met 9,2% in 24 weken (95% BI: 7,2;11,3) toenam.[25] Zoals eerder beschreven, kan ppFEV1 niet gemeten worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. Voor patiënten in de leeftijd van 2 tot en met 5 jaar werd in het model aangenomen dat zij een gelijke acute toename (9,2 procentpunten) in ppFEV1 ervaren zodra zij de leeftijd van 6 jaar bereiken.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Het Zorginstituut betwijfelde deze aanpak omdat kinderen in deze leeftijdscategorie nog weinig longschade hebben opgelopen doordat ze nog zo jong zijn.[24] De toename van 9,2 procentpunten is mogelijk een overschatting. Het Zorginstituut heeft verzocht een scenarioanalyse toe te voegen waarbij wordt aangenomen dat er geen vooruitgang is in de ppFEV1 bij kinderen van 2-5 jaar en daarnaast moest de gedane aanname gevalideerd worden bij klinische experts (en afhankelijk daarvan eventueel worden herzien). De registratiehouder gaf aan dat klinische experts de aanname plausibel vonden.

Het Zorginstituut had destijds ook de beroepsgroep benaderd met de vraag of het aannemelijk is dat er eenzelfde acute toename in FEV1 van 9,2 procentpunt plaatsvindt bij kinderen van 2-5 jaar oud als bij oudere patiënten. In reactie hierop had de beroepsgroep aangegeven dat zij zich niet kunnen vinden in deze aanname, om twee redenen, namelijk:

- *'De meeste kinderen rond de leeftijd van 6 jaar hebben nog een normale FEV1, waardoor een acute verbetering op dat moment niet verwacht kan worden, ook al is er reeds sprake van longschade'*;
- *'Verschillende studies ondersteunen dat het effect bij jonge kinderen vooral bestaat uit het voorkomen en terugdringen van schade en behoud van longfunctie, meer dan een acute toename in FEV1.'*

Het Zorginstituut ging dan ook niet akkoord met het feit dat de registratiehouder geen aanpassingen had gedaan in het model met betrekking tot deze aanname. Ook kon het Zorginstituut niet beoordelen hoe groot de impact hiervan op de ICER is.

Aanpassingen herbeoordeling

De registratiehouder heeft voor de herindiening van het dossier wederom de vraag aan klinische experts voorgelegd of zij een toename van 9,2 procentpunten aannemelijk vinden bij kinderen van 2-5 jaar oud. Van de vijf experts zijn er maar twee ingegaan op de hoogte van de toename. Deze twee experts gaven allebei aan dat zij het percentage te hoog vonden. Om deze reden heeft de registratiehouder de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval toegepast: 7,2 procentpunten. Ook is een scenarioanalyse toegevoegd waarin een toename van 0 procentpunt bij de leeftijdscategorie 2 t/m 5 jaar is toegepast. Dat scenario laat zien dat de impact van deze aanname op de ICER zeer beperkt is (zie **Tabel 41**). Om deze reden gaat het Zorginstituut alsnog akkoord met de toepassing van een acute toename van 7,2 procentpunten.

In **Tabel 12** staat een overzicht van de ppFEV1-toename per leeftijdscategorie.

Tabel 12: Acute toename in ppFEV1 per behandeling en per leeftijdscategorie

2 t/m 5 jaar	6 t/m 11 jaar	12 jaar en ouder
+7,2%-punt op 6 jarige leeftijd (95% BI: 7,2;11,3) gebaseerd op placebo-gecorrigeerde verandering t.o.v. baseline in patiënten van 6 jaar en ouder[25]	+ 9,2%-punt in 24 weken (95% BI: 7,2;11,3) gebaseerd op placebo-gecorrigeerde verandering t.o.v. baseline in studie 124 in patiënten 6 jaar en ouder[25]	+ 9,2%-punt in 24 weken (95% BI: 7,2;11,3) gebaseerd op placebo-gecorrigeerde verandering t.o.v. baseline in studie 124 in patiënten 6 jaar en ouder[25]

Langetermijn achteruitgang ppFEV1

In het model wordt een leeftijdsafhankelijke onderliggende langetermijnachteruitgang in ppFEV1 gemodelleerd. De registratiehouder geeft aan dat er geen specifieke gegevens omtrent deze achteruitgang voor patiënten met niet-F508del mutaties beschikbaar zijn en dat daarom gegevens van alle CF-patiënten gebruikt worden. De langetermijnachteruitgang van patiënten van 6 jaar en ouder gebaseerd op twee publicaties van Konstan et al. (zie **Tabel 12**).[26, 27] Er wordt een ondergrens van 15% gehanteerd in de ppFEV1-waarde om te voorkomen dat er onrealistische waardes worden gemodelleerd.

Tabel 13: Leeftijd-specifieke waarden van de jaarlijkse verandering in ppFEV1

Leeftijd	Parameterwaarde in procentpunten	Bron
6 – 8	-1,12	Konstan et al. (2007)[27]
9 – 12	-2,39	Konstan et al. (2007)[27]
13 – 17	-2,34	Konstan et al. (2007)[27]
18 – 24	-1,92	Konstan et al. (2012)[26]
≥25	-1,45	Konstan et al. (2012)[26]

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Het Zorginstituut heeft opgemerkt dat andere bronnen zijn gebruikt dan in de eerdere ingediende dossiers van ELX/TEZ/IVA en heeft de registratiehouder verzocht toe te lichten waarom in het voorliggende dossier voor andere bronnen is gekozen. Daarnaast had het Zorginstituut ook een studie gevonden die laat zien dat de ppFEV1 stabiliseert naarmate patiënten ouder worden[28] en dus niet met 1,45 procentpunten blijft afnemen per jaar. De registratiehouder werd dan ook verzocht een literatuuroverzicht aan te leveren van alle studies die de afname in FEV1 over de tijd hebben onderzocht en eventueel de gegevens in het model te herzien. Daarnaast moesten scenarioanalyses toegevoegd worden aan het dossier waarin de jaarlijkse verandering in ppFEV1 gebaseerd was op alternatieve bronnen. Het Zorginstituut heeft tevens opgemerkt dat de langetermijnachteruitgang gebaseerd is op de gehele CF-populatie. Het was onduidelijk of de achteruitgang in de niet-f508del populatie vergelijkbaar is aan die van de gehele CF-populatie. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht dit beter te onderbouwen met literatuur, indien beschikbaar en anders expert opinie.

Aanpassingen herbeoordeling

De registratiehouder geeft als reden voor het hanteren van andere bronnen t.o.v. de eerdere ingediende dossiers dat er bij de eerdere dossiers gebruik gemaakt kon worden van genotype-specifieke gegevens. Voor specifiek non-F508-del mutaties zijn geen gegevens beschikbaar, dus om deze reden heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van de gegevens van twee studies (één naar kinderen en één naar volwassenen) van Konstan et al. die genotype onafhankelijk zijn.[27, 26] Dit zijn gegevens uit 1997 uit de Verenigde Staten en Canada. In de studie naar

kinderen zijn gegevens van 4866 patiënten geïncludeerd;[27] bij de volwassen studie betrof het gegevens van 4161 patiënten.[26]

Tevens heeft de registratiehouder klinische experts gevraagd of het plausibel is dat de achteruitgang van de non-F508del populatie vergelijkbaar is met die van de gehele CF-populatie. Drie van de vijf experts waren het eens met deze aanname. De andere twee experts plaatsten kanttekeningen bij de aanname. Zij gaven aan dat de huidige afnames mogelijk lager zijn door verbeteringen in best-ondersteunende zorg. Ook werd aangegeven dat bij een hogere leeftijd de jaarlijkse achteruitgang vaak toeneemt. Een mogelijke verklaring hiervoor is selectiebias in Konstan et al. waardoor er met name stabiele patiënten waren geïncludeerd.[26]

Ook heeft de registratiehouder een systematische literatuursearch uitgevoerd naar studies over de langetermijnachtergang van ppFEV1. Studies die uitsluitend de pediatrische populatie of uitsluitend volwassenen onderzochten zijn uitgesloten. Er zijn 32 studies gevonden die de langetermijnachteruitgang beschreven, waarvan er enkel twee de achteruitgang over verschillende leeftijdscategorieën rapporteren. Deze studies zijn gebruikt in scenarioanalyses. De registratiehouder heeft de volgende beschrijving aangeleverd met betrekking tot de twee gevonden studies: *'In de studie van Sawicki et al. (2022) is onderzoek gedaan naar de achteruitgang van ppFEV1 op basis van data uit het US CF Foundation Patient Registry (2006 – 2014) in F/RF (alle), F/RF (zonder R117H) en F/F cohorten, waarbij de afname over twee jaar werd gemeten. In elk cohort werden de volgende leeftijdsgroepen geanalyseerd: 6 – 12 jaar, 13 – 17 jaar, 18 – 24 jaar en ouder dan 25 jaar. In totaal werden 1.242 patiënten met F/RF genotype, waarvan 889 patiënten zonder R117H, en 11.916 patiënten met F/F genotype geïncludeerd.[29] Voor de scenarioanalyses is gebruik gemaakt van de resultaten van het F/F cohort en het F/RF (exclusief R117H) cohort.*
In de studie van Wagener et al. (2018) is onderzoek gedaan naar de achteruitgang van ppFEV1 op basis van data uit het US CF Foundation Patient Registry (2006 – 2010), waarbij de afname over vier jaar werd gemeten in twee cohorten: patiënten met CF en minstens één R117H-mutatie of homozygoot F508del-mutatie. In totaal werden 156 patiënten met een R117H-mutatie en 6.251 patiënten met homozygoot F508del-mutatie geïncludeerd.[30] Voor de scenario-analyse is gebruikt gemaakt van de data van de F508del-mutatie.'
De registratiehouder heeft vanwege de steekproefgrootte de resultaten van Konstan et al. in de base case zijn gebruikt.[27, 26] Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze argumentatie: er spelen meerdere factoren een rol in het bepalen van wat de meest geschikte bron is dan alleen de steekproefgrootte. De studie van Konstan et al. bevat zeer gedateerde gegevens. Het is mogelijk dat de langtermijnachteruitgang over de jaren heen minder snel verloopt door verbeteringen in best ondersteunende zorg.

Er is echter ook een gepubliceerde systematische review op basis van 39 studies naar de afname van ppFEV1, van Harun et al..[31] Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht die gegevens toe te passen in een scenarioanalyse. Gezien de studie laat zien dat de longfunctie na de leeftijd van 30 jaar constant blijft, wat hoogstwaarschijnlijk is veroorzaakt door vertekening, dient in het scenario een daling aangehouden te worden na die leeftijd. De registratiehouder heeft dit toegevoegd.

Aangezien de analyse van Harun et al. veel meer gegevens bevat en ook recentere gegevens dan de gegevens van Konstan et al., is de registratiehouder tevens verzocht om te heroverwegen wat de beste keuze voor de base case analyse is. Hier heeft de registratie niet op gereageerd. In de resultaten is te zien dat de ICER iets hoger wordt (+4,0%) bij toepassing van de gegevens van Harun et al. Gezien de relatief beperkte impact op de ICER gaat het Zorginstituut alsnog akkoord met de huidige base case analyse.

Tabel 14: Overzicht van de verschillende gegevens omtrent de langetermijnachteruitgang (jaarlijkse achteruitgang in procentpunten) van ppFEV1

	Base case	Scenario 1 Figuur 2 van Sawicki *et al* 2022 – F/F[29]	Scenario 2 Figuur 2 van Sawicki *et al* 2022 – F/RF (excl. R117H)[29]	Scenario 3 Wagener *et al* 2018 – F/F[30]	Scenario 4 Harun et al.[31]
6-9	-1,12	-1,32	-0,80	-2,03	-0,77
9-13	-2,39	-1,32	-0,80	-2,03	-2,56
13-18	-2,34	-2,37	-0,57	-1,91	-2,23
18-25	-1,92	-2,52	-1,85	-2,12	-1,51
25+	-1,45	-1,86	-1,06	-1,40	-1,18*

*Gebaseerd op de leeftijden 25-30 jaar.

3.2.2.3 *Voorkomen achteruitgang ppFEV1*

In het model wordt aangenomen dat patiënten behandeld met ELX/TEZ/IVA een 90% reductie hebben in de jaarlijkse afname in ppFEV1 ten opzichte van patiënten behandeld met alleen best ondersteunende zorg (alle leeftijden). Deze reductie wordt toegepast om het effect van CFTR-modulatoren op de langetermijnziekteprogressie in het model te kunnen meenemen. De reductie wordt gedurende de hele tijdshorizon toegepast. Hieronder is de methode beschreven, zoals ook in eerdere dossiers is toegepast.[12]

Aangezien studie 124 enkel kortetermijngegevens bevat doordat de follow-up slechts 24 weken was, waren die gegevens niet geschikt om een betrouwbare schatting van het structurele ziektebeloop over de gehele levensduur kunnen geven. Ten tijde van de initiële indien waren de gegevens van de langetermijnstudie 125 nog niet beschikbaar. Om deze reden heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van resultaten van een extensiestudie van studie 105. Op basis daarvan heeft de registratiehouder een reductie van 90% bepaald.[32, 33] In studie 105 werd de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA onderzocht bij patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste één F508del mutatie hadden. Dit betreft dus zowel homozygote als heterozygote CF. De registratiehouder heeft gegevens van een interim analyse na 144 weken gebruikt. De registratiehouder beschrijft de volgende methode:

'De inputgegevens voor de reductie in jaarlijkse ppFEV1 afname van ELX/TEZ/IVA zijn gebaseerd op de retrospectieve, register-gematchte cohortanalyse van de interim analyse van studie 105.[34] Er werden in totaal 468 patiënten (367 F/F en 101 F/MF) met een leeftijd van 12 jaar en ouder gematcht met 1.714 controle patiënten (472 F/F en 1.242 F/MF) op basis van een propensity score. De geschatte jaarlijkse verandering in ppFEV1 voor F/MF patiënten die behandeld zijn met ELX/TEZ/IVA was een toename van 0,32 procentpunt, vergeleken met een afname van 1,85 procentpunt bij de controle patiënten. Dit komt overeen met een relatieve reductie van 117,3% (95% BI 89,7%-145,7%) op de achteruitgang van de ppFEV1.[35] De geschatte jaarlijkse veranderingen in ppFEV1 voor F/F patiënten was een toename van 0,74 procentpunt voor de ELX/TEZ/IVA-behandelde patiënten, terwijl er voor de gematchte controle patiënten een afname van 2,08 procentpunt gemeten werd. Dit komt neer op een relatieve reductie van 135,6% (95%BI 86,4%-188,3%).[35] De interim analyse 3 van studie 105 laat zien dat de reductie in afname van ppFEV1 meer dan 100% bedraagt vergeleken met onbehandelde gematchte controle patiënten. Dit betekent dat patiënten die met ELX/TEZ/IVA behandeld worden gemiddeld gezien geen afname in ppFEV1 hebben, maar juist een verbetering laten zien. In dit model is echter gekozen voor een conservatieve benadering en wordt uitgegaan van 90% reductie in de afname van de ppFEV1 als gevolg van de behandeling met ELX/TEZ/IVA.'

Met betrekking tot de onderbouwing gaf de registratiehouder aan dat de werking van ELX/TEZ/IVA niet primair wordt bepaald door het genotype maar door het fenotype. De behandeling richt zich op het functionele effect, ongeacht de specifieke mutatie.
De registratiehouder haalde daarnaast de volgende bronnen aan om de keuze te onderbouwen:

- Een analyse van Merlo et al. laat zien dat patiënten die behandeld worden met ELX/TEZ/IVA geen relevante achteruitgang van de longfunctie laten zien gedurende een follow-up van 1,8 jaar, in tegenstelling tot onbehandelde controles.[36]
- Daarnaast werden de volgende open label extensiestudies aangehaald waarbij de registratiehouder aangeeft dat in deze studies is laten zien dat het effect op de longfunctie behouden blijft over de tijd:
    - Studie 107 (extensiestudie van studie 106) bij patiënten van 6-11 jaar oud:
    - Studie 111 bij kinderen van 2-5 jaar oud
    - Studie 116 en studie 110 bij kinderen van 6-11 jaar oud

De registratiehouder gaf tevens aan dat Nederlandse klinische experts hebben bevestigd dat de aanname dat ELX/TEZ/IVA zorgt voor een 90% reductie in de jaarlijkse afname in ppFEV1 ten opzichte van patiënten behandeld met alleen best ondersteunende zorg (alle leeftijden) plausibel is.

In scenarioanalyses heeft de registratiehouder de impact onderzocht van verschillende waardes voor het voorkomen van achteruitgang:

1. Lagere reductie in ppFEV1-afname van 80%.
2. Lagere reductie in ppFEV1-afname van 87%.
3. Hogere reductie in ppFEV1-afname van 100%.
4. Hogere reductie voor patiënten die starten op jongere leeftijd:
    - 2-5 jaar: reductie in jaarlijkse afname: 100%
    - 6-11 jaar: reductie in jaarlijkse afname: 95%
    - ≥12 jaar: reductie in jaarlijkse afname blijft 90%

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

De aangehaalde studies laten zien dat het langetermijneffect bij patiënten met F508del-mutaties over de tijd nog steeds aanwezig is. Het Zorginstituut was echter van mening dat dit geen goede onderbouwing voor de aanname dat de grootte van het effect bij patiënten met ten minste één F508del-mutatie te extrapoleren is naar de populatie met niet-F508del mutaties.
Daarnaast was de documentatie omtrent de validatie onvoldoende waardoor de betrouwbaarheid ervan niet geborgd kon worden. De beroepsgroep had aan het Zorginstituut laten weten dat zij verwachten dat de effecten op de niet-f508del groep mogelijk vergelijkbaar zijn met de heterozygote F508del populatie. De studie die de registratiehouder gebruikt had voor het berekenen van de voorkomen achteruitgang bevatte echter ook homozygote f508del patiënten. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om ook scenario's aan te leveren waarin de tijdshorizon waarover deze aanname wordt toegepast te variëren.

Op basis van bovenstaande punten die niet waren uitgevoerd door de registratiehouder, had het Zorginstituut onvoldoende inzicht in de validiteit van de aannames en was er onvoldoende inzicht in hoeveel effect de aannames hebben op de kosteneffectiviteit.

Aanpassingen herbeoordeling

Ten tijde van de herindiening van het dossier, zijn de gegevens van 96 weken van studie 125 beschikbaar gekomen, wat bij de initiële indiening nog niet het geval was. Zie **paragraaf 2.2.4** voor de belangrijkste resultaten van studie 125. In **Figuur 1** is het verloop van de ppFEV1 over de tijd weergegeven van studie 125. Ook heeft de registratiehouder een niet-gepubliceerde post-hoc analyse uitgevoerd waarin de jaarlijkse snelheid van de verandering in ppFEV1 na start van behandeling is geschat. Over een behandelperiode van 120 weken werd een jaarlijkse verandering van -0,24 procentpunt per jaar waargenomen (95% BI: -0,60 tot 0,11). Deze gegevens ondersteunen de aanname dat behandeling met ELX/TEZ/IVA leidt tot een nagenoeg volledig behoud van longfunctie. Ook de bevraagde klinische experts ondersteunen de aanname dat een reductie van 90% plausibel is.

Aanvullend heeft de registratiehouder een systematische literatuursearch uitgevoerd naar studies die de ppFEV1 over de tijd beschrijven voor patiënten die behandeld worden met best ondersteunende zorg of ELX/TEZ/IVA. Dit resulteerde volgens de registratiehouder in één additionele relevante studie, namelijk de fase 3 open label extensie studie (enkelarmig) naar het effect van ELX/TEZ/IVA in patiënten van 12 jaar en ouder met minstens één F508del allel

(studie 105). Gedurende een follow-up van 192 weken was de gemiddelde jaarlijkse verandering in ppFEV1 0,02%.[37] De base case analyse is ook gebaseerd op studie 105.

Er is geen scenarioanalyses toegevoegd met aanpassingen in de duur van de toepassing van dit dit percentage, want dat zou volgens de registratiehouder structurele modelaanpassingen behoeven.

Het Zorginstituut gaat op basis van de aangeleverde onderbouwing nu akkoord met de aanname dat 90% van de jaarlijkse afname in ppFEV1 voorkomen wordt door inzet van ELX/TEZ/IVA bij de voorliggende patiëntengroep. De impact van een kortere duur van dit effect kon niet aangetoond worden. Dit blijft dan ook een belangrijk kritiekpunt.

3.2.2.4 Longaanvallen

Zoals beschreven in **paragraaf 3.2.1**, wordt het aantal longaanvallen (pulmonale exacerbaties) gemodelleerd. Dit betreft alleen longaanvallen waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica en/of ziekenhuisopname noodzakelijk is. Voor het behandeleffect van ELX/TEZ/IVA wordt een ratio toegepast ten opzichte van best ondersteunende zorg die beschrijft hoeveel minder longaanvallen er voorkomen worden door inzet van ELX/TEZ/IVA. In onderstaande tabel staan de *rate ratio's* voor het aantal longaanvallen weergegeven die in het model worden toegepast voor patiënten van 6 jaar en ouder.

De registratiehouder geeft aan dat in studie 124 het aantal longaanvallen per jaar 0,04 was in de ELX/TEZ/IVA groep en 0,27 in de placebogroep.[25] Dit resulteert in een *rate ratio* van 0,15. De registratiehouder geeft aan dat deze ratio gekalibreerd is om te corrigeren voor het mogelijk dubbeltellen van de (acute) ppFEV1 en behandeleffecten van longaanvallen. Hiervoor is een cohort van patiënten gesimuleerd en is het behandeleffect op longaanvallen in het model gekalibreerd, totdat het resulterende relatieve jaarlijks aantal longaanvallen tussen het cohort behandeld met BSC en het cohort behandeld met de CFTR-modulatoren overeenkwam met de ratio van longaanvallen zoals gevonden in de klinische studies. De kalibratietechniek bestond uit een *goal-seeking* oefening waar verschillende aantallen per jaar zijn getest tot de gemodelleerde aantallen longaanvallen overeen kwamen met de geobserveerde aantallen longaanvallen in de klinische studies.

De registratiehouder geeft aan dat de *rate ratio* wordt gekalibreerd over een periode van 2 jaar, wat resulteert in een *rate ratio* van 0,28. Deze gekalibreerde ratio staat gelijk aan een reductie van 72% in het aantal longaanvallen. Er wordt aangenomen dat de positieve effecten van ELX/TEZ/IVA aanhouden gedurende de gehele tijdshorizon van het model.

Als onderbouwing voor de aanname dat er het effect levenslangs aanhoudt, haalde de registratiehouder gegevens uit het CFF Register uit de VS aan, waarin zou zijn aangetoond dat de reductie in longaanvallen langdurig (4 jaar) behouden blijft bij alle leeftijdsgroepen. De registratiehouder gaf aan dat er geen andere gegevens beschikbaar zijn voor het aantal PEx over de hele levensloop en dat om deze reden er geen scenarioanalyses zijn uitgevoerd waarin de aannames zijn aangepast.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Gezien het feit dat er geen bewijs lijkt te zijn om aan te nemen dat het effect levenslang aanhoudt, ging het Zorginstituut dan ook niet akkoord met deze aanname in de base case analyse.
Er dienden daarom conservatieve aannames te worden gedaan in de base case analyse.
Daarnaast had het Zorginstituut verzocht om scenarioanalyses toe te voegen waarin alternatieve aannames gedaan worden. De waardes die in deze scenarioanalyses worden gebruikt, moesten gebaseerd worden op uitkomsten van *expert elicitation* en/of beschikbare literatuur.

Tabel 15: *Rate ratio's* voor het aantal longaanvallen per jaar voor patiënten van 6 jaar en ouder

Rate ratio periode 1 jaar	Bron	Gekalibreerde rate ratio periode 2 jaar
0,15	Studie 124[25]	0,186

Longaanvallen die tot IV antibiotica en/of ziekenhuisopname leiden

Aanpassingen herbeoordeling
Bij de herindiening van het dossier heeft de registratiehouder een systematisch literatuuronderzoek toegevoegd naar studies waarin langetermijngegevens omtrent het aantal longaanvallen is onderzocht. Er zijn geen studies gevonden waarin een levenslang stabiel effect op het aantal longaanvallen is aangetoond. De registratiehouder geeft aan dat geen van de gevonden studies het aantal longaanvallen rapporteert waarvoor hospitalisatie of IV-antibiotica nodig is. Om deze reden konden alternatieve waardes voor toepassing in scenarioanalyses niet uit de literatuur worden gehaald. De registratiehouder heeft scenarioanalyses toegevoegd waarbij een gekalibreerde rate ratio wordt verhoogd met 25% (=0,233) en 50% (=0,279). Deze scenario's laten zien dat de impact op de ICER relatief beperkt is (zie **tabel 41**). Het Zorginstituut vindt het een tekortkoming dat de periode waarover de rate ratio – en daarmee de periode waarover longaanvallen voorkomen worden – niet gevarieerd is in scenarioanalyses. De registratiehouder geeft aan dat dit modelaanpassingen zou behoeven en daarom niet is uitgevoerd. Dit blijft dan ook een belangrijk kritiekpunt.

3.2.2.5 *Gewicht-voor-leeftijd z-score*

Gebruik van CFTR-modulatoren kunnen resulteren in een acute verandering van de gewicht-voor-leeftijd z-score. In **Tabel 15** staat een overzicht van de verbeteringen van deze score per leeftijdscategorie bij gebruik van ELX/TEZ/IVA. Aangezien na deze verandering de gewicht-voor-leeftijd z-score constant blijft, wordt alleen een verbetering bij de start van de behandeling toegepast.

Tabel 16: Gewicht-voor-leeftijd z-scores per behandeling en leeftijdscategorie

2 t/m 5 jaar	6 t/m 11 jaar	12 jaar en ouder
Geen verandering	+0,11 in 24 weken	+0,11 in 24 weken
o.b.v. within-group verandering t.o.v. baseline in studie 111[38, 39]	o.b.v. placebo-gecorrigeerde verandering t.o.v. baseline in patiënten van 6 jaar en ouder in studie 124.[25]	o.b.v. placebo-gecorrigeerde verandering t.o.v. baseline in patiënten van 6 jaar en ouder in studie 124.[25]

3.2.3 *Longtransplantaties*

In het model wordt aangenomen dat patiënten in aanmerking komen voor een longtransplantatie als de ppFEV1 onder de 30% komt. In de kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis wordt echter aangegeven dat een doorverwijzing voor een longtransplantatie echter al is aangewezen bij een FEV1 van minder dan 50% indien dit snel daalt.[40] Of een patiënt, waar een longtransplantatie voor geadviseerd wordt, ook daadwerkelijk een longtransplantatie krijgt, is van veel factoren afhankelijk. In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder aangenomen dat bij een ppFEV1 van minder dan 50% een longtransplantatie geadviseerd wordt.

In het model heeft de registratiehouder berekend wat de kans is op het krijgen van een longtransplantatie op basis van gegevens van 2014-2023 uit alle jaarrapporten van de Nederlandse CF registratie.[41] De berekende kans komt uit op 36,9%. In **tabel A1** in **bijlage A** zijn de berekeningen weergegeven.

Het percentage van 36,9% is toegepast als jaarlijkse kans voor alle patiënten in de cyclus waarbij de ppFEV1 onder de grens van 30% kwam. Als een patiënt geen transplantatie krijgt in de cyclus waarin de ppFEV1 onder de grens van 30% komt, wordt er in het model vanuit gegaan dat een patiënt deze ook niet krijgt in een latere cyclus.

Het krijgen van een longtransplantatie betekent in het model een verbetering in kwaliteit van leven, additionele kosten, stoppen met de CFTR-modulator, een andere sterftekans. De kwaliteit van leven en additionele kosten worden elders besproken. Voor de post-transplantatie sterftekans zijn CF-specifieke gegevens van *International Society for Heart and Lung Transplantation* gebruikt. De gebruikte gegevens zijn gebaseerd op overlevingsdata van 9.428 volwassen CF patiënten die een longtransplantatie hebben gehad tussen januari 1992 en juni 2017 waarbij werd geobserveerd dat de mediane post-transplantatie overleving 9,9 jaar was na de longtransplantatie. De registratiehouder gaf aan op basis van deze gegevens een sterftekans van 14,2% in het eerste jaar en 5,4% per opvolgend jaar toegepast te hebben in het model.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Voor het Zorginstituut was het niet duidelijk hoe deze kansen berekend zijn. De registratiehouder werd dan ook verzocht dit toe te lichten. Ook werd verzocht in scenarioanalyses het effect van alternatieve kansen te onderzoeken, bij voorkeur op basis van andere bronnen. Hierdoor kon het Zorginstituut niet beoordelen of de sterftekansen correct en acceptabel waren.

Aanpassingen herbeoordeling
In de herindiening heeft de registratiehouder een Excelbestand bijgevoegd waarin de berekeningen van de sterftekansen uitgewerkt zijn. Ook heeft de registratiehouder op basis van een publicatie van Oppelaar et al. alternatieve sterftekansen berekend en in een scenarioanalyse toegepast.[42] Op basis van deze studie is de sterftekans is het eerste jaar 16% en in opvolgende jaren 4%. De berekeningen hiervan zijn ook opgenomen in het aangeleverde Excelbestand. Het Zorginstituut heeft nu meer vertrouwen in de waardes die in de base case zijn opgenomen en gaat hier dus mee akkoord.

3.2.4 Stoppen met de behandeling

De kans op stoppen met de behandeling is voor de initiële periode gemodelleerd op basis van de kans en de duur van de fase 3 studies. Na de vervolgperiode wordt aangenomen dat patiënten niet meer stoppen met de behandeling. Voor ELX/TEZ/IVA had de registratiehouder gegevens van studie 111, studie 112 en studie 124 gebruikt. In studie 111 werd de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA onderzocht bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud met ten minste één F508del mutatie.[38] Studie 112 is de extensiestudie daarvan.[43] De registratiehouder heeft deze gegevens gebruikt voor de kansen van patiënten van 2 t/m 5 jaar oud (zonder F508del mutatie).

In studie 124 stopten 5 van de 205 patiënten de behandeling met ELX/TEZ/IVA vanwege een bijwerking gedurende de eerste 24 weken. Daarmee komt de kans op het stoppen uit op 0,054 per patiëntjaar.

Voor patiënten van 2 t/m 5 jaar werd aangenomen dat zij na een periode van 72 weken niet meer stoppen met de behandeling. Bij patiënten van 6 jaar en ouder heeft de registratiehouder aangenomen dat zij niet meer met de behandeling stoppen na 24 weken.

In het model werd tevens aangenomen dat patiënten na het krijgen van een longtransplantatie geen CFTR-modulators meer gebruiken.

Op het moment dat patiënten stoppen met de behandeling worden er geen voordelen van CFTR-behandeling meer toegekend aan deze patiënten. Patiënten behouden wel de acute toename in ppFEV1 en gewicht-voor-leeftijd z-score die ze tot dat punt al hebben ontvangen. In de vervolgperiode wordt er van uitgegaan dat bij stoppen van de behandeling de ppFEV1 achteruitgaat volgens de leeftijdsspecifieke waarden uit Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.. Als patiënten stoppen met de behandeling op een leeftijd van 2 t/m 5 jaar, wordt er op de leeftijd van 6 jaar nog steeds een acute ppFEV1 toename gerekend, maar wordt alleen het behoud van longfunctie voor de periode tot aan stoppen van de behandeling gerekend. Bovendien wordt er voor patiënten die stoppen geen behandeleffect op longaanvallen meer gerekend.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om ook gegevens van studie 125 toe te passen. Met betrekking tot het stoppen van CFTR-modulatoren na een longtransplantatie merkte het Zorginstituut op dat uit de CF-registratie blijkt dat er momenteel in vier ziekenhuizen in Nederland wordt onderzocht of patiënten na een longtransplantatie alsnog veilig en met een goed effect gebruik kunnen maken van ELX/TEZ/IVA.[44] De registratiehouder was dan ook verzocht om in een scenarioanalyse op te nemen dat patiënten na het krijgen van een longtransplantatie gebruik blijven maken van ELX/TEZ/IVA (alleen in de groep waarin dit ook voorafgaand van de longtransplantatie gebruikt wordt in het model).

Aanpassingen herbeoordeling
Bij de herindiening van het dossier heeft de registratiehouder de gegevens van studie 125 toegevoegd. In studie 125 stopten 7 van de 195 patiënten gedurende 96 weken. Dit komt overeen met een jaarlijks stoppercentage van 0,020 per patiëntjaar. In **tabel 16** zijn de herziene jaarlijkse kansen op stoppen weergegeven.
De registratiehouder heeft op basis van een gepubliceerde studie bij de herindiening een scenario toegevoegd waarin wordt aangenomen dat na een longtransplantatie nog 40% van de patiënten behandeld wordt met ELX/TEZ/IVA.[44]
Het Zorginstituut gaat akkoord met de doorgevoerde aanpassingen en het toegevoegde scenario.

Tabel 17: Kansen op het stoppen met de behandeling

	Weken	Jaarlijkse incidentie	Bron
Patiënten die behandeling starten in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar.	0-24	0,029	Aanname o.b.v. studie 111[38]
	24-120	0,024	Aanname o.b.v. studie 112[43]
Patiënten die behandeling starten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar	0-24	0,054	Studie 124[25]
	24-120	0,020	Studie 125[45]
Patiënten die behandeling starten in de leeftijd van ≥12 jaar	0-24	0,054	Studie 124[25]
	24-120	0,020	Studie 125[45]

3.2.5 Therapietrouw
Bij de initiële indiening werd de therapietrouw gedurende de eerste 24 weken gebaseerd op de klinische registratiestudies en daarna op de *real world setting*. Dit kwam neer op percentages van respectievelijk 99,5% en 88%. De effectiviteit van CFTR-modulatoren was niet aangepast bij de lagere therapietrouw.

De registratiehouder had in scenarioanalyses onderzocht wat de impact is van het variëren van de therapietrouw. In één scenarioanalyse was de therapietrouw zoals geobserveerd in de klinische studies aangehouden voor de gehele tijdshorizon. In een tweede scenario was een therapietrouw van 80% aangenomen na de studieperiode.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Het Zorginstituut was het niet eens met de toepassing van een percentage van 88% voor de therapietrouw. Deze lagere therapietrouw resulteerde in het model in lagere kosten, maar de effecten waren niet aangepast. De effectiviteit in het model (na 24 weken) werd daardoor mogelijk overschat.[12] De registratiehouder gaf in een eerdere vergoedingsaanvraag de volgende onderbouwing om toch van therapietrouw van 88% uit te gaan: '*Ondanks lagere therapietrouw dan geobserveerd is in de klinische studies, werden er consistente klinische voordelen gevonden. De retrospectieve cohortanalyse van Suthoff et al. (2016) vond bijvoorbeeld een 49,9% afname*

in ziekenhuisopname door elke oorzaak na start met ivacaftor (p=0,021) bij een therapietrouw van 80%.[46] Dit is vergelijkbaar met de gerandomiseerde, placebo gecontroleerde fase 3 studie van ivacaftor, waarin een 37% reductie gevonden werd in longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig was.[47] De studie van Giron et al. (2022) vond geen associatie tussen de therapietrouw (gecategoriseerd in groepen van <50%, 50-80% en meer dan 80% therapietrouw) van patiënten en de ppFEV1 bij 57 patiënten van 18 jaar en ouder.[48] Het Zorginstituut kon zich niet vinden in deze onderbouwing. Een vergelijking van de effecten van twee retrospectieve studies waarin studiedeelnemers andere patiëntkarakteristieken hebben, en bovendien de setting niet vergelijkbaar is met de Nederlandse (studies uitgevoerd in US en Spanje), was volgens het Zorginstituut onvoldoende bewijs. Daarnaast heeft de studie van Suthoff et al. geen onderzoek gedaan naar belangrijke klinische uitkomsten zoals ppFEV1.[46] De studie van Giron et al. bevatte maar 21 patiënten die ELX/TEZ/IVA gebruikten die gemiddeld zeer therapietrouw[48] waren waardoor het Zorginstituut van mening was dat op basis hiervan niets geconcludeerd kan worden over het effect van therapietrouw op de effectiviteit. Het Zorginstituut was daarom van mening dat in de base case analyse de therapietrouw na 24 weken gelijk gesteld moet worden aan de therapietrouw die in de periode tot 24 weken wordt aangehouden.

Tabel 18: Therapietrouw gedurende de eerste 24 weken per leeftijdscategorie

2 t/m 5 jaar	6 t/m 11 jaar	12 jaar en ouder
99,5% aanname o.b.v. pooled F/MF and F/F patiënten in F508del studie 111[38]	98,3% o.b.v. studie 124[25]	98,3% o.b.v. studie 124[25]

Aanpassingen herbeoordeling
Bij de herindiening van het dossier heeft de registratiehouder gehoor gegeven aan de verzoeken van het Zorginstituut: gedurende de hele tijdshorizon is de therapietrouw zoals in de klinische studies.

3.2.6 *Bijwerkingen*

In **tabel 19** is de incidentie van de bijwerkingen weergegeven. Voor patiënten van 6 jaar en ouder heeft de registratiehouder gegevens van studie 124 gebruikt bij zowel best ondersteunende zorg als ELX/TEZ/IVA. Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar oud is studie 111 als bron gebruikt voor de incidentiecijfers bij ELX/TEZ/IVA. [49] Voor best ondersteunende zorg bij kinderen van 2 t/m 5 jaar oud is een studie naar de werking van LUM/IVA bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud met homozygote F508del mutaties als bron gebruikt.

Tabel 19: incidentie van bijwerkingen

	2 t/m 5 jaar		6 jaar en ouder	
Bijwerking	**BSC**[49]	**ELX/TEZ/IVA**[38]	**BSC**[50]	**ELX/TEZ/IVA**[50]
Hoofdpijn	0,145	0,212	0,295	0,431
Infectie bovenste luchtwegen	0,225	0,344	0,224	0,188
Buikpijn	0,145	0,119	0,295	0,188
Diarree	0,070	0,149	0,224	0,294
Uitslag	0,145	0,378	0,021	0,537
Verhoogd Alanine aminotransferase	0,000	0,244	0,000	0,086
Verstopte neus	0,312	0,412	0,177	0,064

Verhoogde bloedwaarde creatine phosphokinase	0,000	0,029	0,065	0,075
Verhoogde Aspartate aminotransferase	0,000	0,119	0,000	0,086
Rhinorrhea	0,070	0,879	0,087	0,086
Rhinitis	0,509	0,088	0,131	0,222
Influenza	0,000	0,029	0,043	0,199
Sinusitis	0,070	0,000	0,065	0,075
Verhoogde bloedwaarde bilirubine	0,000	0,000	0,000	0,086

BSC: best ondersteunende zorg

3.2.7 *Kwaliteit van leven van de patiënt*

In studie 124 is kwaliteit van leven gemeten middels de CFQ-R vragenlijst, wat een ziektespecifieke vragenlijst is voor CF. Middels een gepubliceerd algoritme van Acaster et al. (2023)[51] zouden deze waardes omgezet kunnen worden naar utiliteiten. Echter, doordat er in studie 124 te weinig patiënten met een ppFEV1 van minder dan 40% zaten, zijn de basisutiliteiten in het model niet op studie 124 gebaseerd.

De registratiehouder heeft de utiliteiten voor de gezondheidstoestand gebaseerd op een *cross sectionele* studie uit het VK (n=401) van Acaster et al (2015).[52] Via verschillende websites (waaronder een forum, Facebook, Twitter *Cystic Fibrosis Trust*) werd geadverteerd om zowel de CFQ-R vragenlijst als de EQ-5D-3L vragenlijst in te vullen. Respondenten waren 18 jaar en ouder. In het model zijn de EQ-5D gegevens uit deze studie gebruikt (weergegeven in **tabel 20**). De utiliteiten zijn afgeleid van tarieven vanuit het VK. Dit is een tekortkoming want voor Nederlandse economische evaluaties zouden tarieven uit Nederland gebruikt moeten worden.[53]

Tabel 20: Utiliteiten per gezondheidstoestand

Ernst van de ziekte	Utiliteiten (gemiddelde ±SD) [52]
Mild (ppFEV1 ≥70%)	0,74 ± 0,27
Matig (ppFEV1 40–70%)	0,70 ± 0,26
Ernstig (ppFEV1 <40%)	0,54 ± 0,29

De registratiehouder neemt aan dat de utiliteiten niet afhankelijk zijn van leeftijd: de utiliteiten uit **tabel 20** worden dus ook bij kinderen in het model toegepast. Voor patiënten van 2 t/m 5 jaar oud wordt de utiliteitswaarde gebruikt van de gezondheidsstaat op basis van de ppFEV1 waarde die ze zouden hebben op een leeftijd van 6 jaar oud zonder gebruik van een CFTR-modulator.

De registratiehouder heeft scenarioanalyses uitgevoerd waarin alternatieve utiliteiten zijn gebruikt in het model, op basis van de TRAFFIC/TRANSPORT en de EVOLVE studie (zie **tabel 28**).

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Het Zorginstituut merkte op dat er ook andere, recentere studies beschikbaar zijn die gebruikt konden worden voor de utiliteiten. Dit is onder andere te zien in een overzichtsstudie van

Edwards et al (2025).[54, 55, 10] Een voorbeeld is de studie van Altabee et al. uit 2024. Deze studie laat utiliteiten op basis van de EQ-5D-5L vragenlijst voor de relevante ziekteklassen zien.[55] Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om een compleet overzicht aan te leveren van beschikbare literatuur over utiliteiten bij CF, die gebruikt zouden kunnen worden in het model. Daarbij moesten de studies helder toegelicht worden en de bijbehorende utiliteiten overzichtelijk gepresteerd. Daarbij werd de registratiehouder verzocht een goede onderbouwing aan te leveren de studie die voor de base case analyse gekozen wordt. De alternatieven moesten in scenarioanalyses toegepast worden. In reactie hierop verwees de registratiehouder naar twee studies die in de overzichtsstudie van Edwards et al. worden aangehaald. Het betroffen twee studies die volgens de registratiehouder direct aansluiten op de huidige model gehanteerde ppFEV1-categorieën (≥70%; 40–70%; <40%) en het meetinstrument (EQ-5D). De overige studies hanteerden volgens de registratiehouder andere categorieën of andere meetinstrumenten en konden daarom niet worden toegepast in het model. De waardes uit de twee bruikbare studies, die waren toegepast in scenarioanalyses, zijn weergegeven in **tabel 21**. Het Zorginstituut merkte op dat de studie van Altabee et al, waarop het Zorginstituut de registratiehouder heeft gewezen, ontbrak in de tabel.

Tabel 21: Overzicht van de door de registratiehouder gevonden studies met utiliteiten, aangeleverd bij het initiële dossier

Studie	Kenmerken	Instrument	Uitkomsten
Tappenden et al., 2023[56]	De novo mappingfunctie op basis van CFHH studie (Wildman et al. 2021). Alleen patiënten met een complete EQ-5D-gegevens.	EQ-5D	>70% = 0,82 40–69% = 0,79 <40% = 0,71
Tappenden et al., 2013[57]	Data afgeleid van Bradley *et al.*	EQ-5D	>70% = 0,864; 40–70% = 0,81; <40% = 0,641

Aanpassingen herbeoordeling
Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder alsnog een systematisch literatuuronderzoek aangeleverd naar de utiliteiten per gezondheidstoestand. De registratiehouder geeft aan dat er 3 studies gevonden zijn waarbij dezelfde gezondheidstoestanden/categorieën zijn gebruikt als in het model. Dit zijn echter niet de eerdergenoemde studies van Tappendan et al.[56, 57] De registratiehouder geeft aan dat de twee studies van Tappenden et al. niet specifiek gericht zijn op kwaliteit van leven van patiënten met CF en beide publicaties betreffen een economische evaluaties. Om deze reden zijn deze publicaties niet geïdentificeerd in de recent toegevoegde SLR naar kwaliteit-van-leven-studies.

De geïncludeerde studies en bijbehorende uitkomsten zijn weergegeven in **tabel 22**.
In de studie van Acaster et al. zijn EQ-5D vragenlijsten afgenomen bij 401 patiënten met CF van 18 jaar en ouder in het VK.[52] De studie van Altabee et al. en Mlcoch et al. zijn gebaseerd op EQ-5D uitkomsten, maar beide studies betreffen een kleinere steekproef (respectievelijk 213 patiënten met CF van 16 jaar en ouder uit het VK en 223 patiënten met CF uit Tsjechië met een gemiddelde leeftijd van 17 jaar) [58, 55] ten opzichte van de studie van Acaster et al. Op basis van de steekproefgrootte zijn de resultaten van Acaster et al. meegenomen in de basisanalyse. De uitkomsten van de andere studies zijn in scenarioanalyses toegepast. De scenarioanalyses laten zien dat de alternatieve bronnen in lagere ICERs resulteren dan toepassing van de waardes van Acaster et al. (zie **tabel 41**).

De studie van Mukuria et al. betreft een gepoolde analyse van de EQ-5D-gegevens van 986 patiënten uit drie klinische onderzoeken: twee studies naar de werkzaamheid en veiligheid van LUM/IVA en een studie van TEZ/IVA ten opzichte van placebo voor patiënten met CF van 12 jaar en ouder en een F/F genotype.[54] De registratiehouder geeft aan deze resultaten niet bruikbaar te

vinden omdat er mogelijk sprake zou zijn van bias doordat het een klinische studie betreft en geen cross-sectionele studie.

Het Zorginstituut merkt op dat de utiliteiten uit de verschillende studies per gezondheidstoestand relatief dicht bij elkaar liggen, behalve bij de studies van Acaster et al. en Mlcoch et al. Ondanks dat niet alle studies aantonen dat een lagere longfunctie veel impact heeft op de utiliteiten gemeten door de EQ-5D, vindt het Zorginstituut de waardes van Acaster et al. plausibel lijken. Ook blijkt op basis van de scenarioanalyses dat dit een conservatieve aanpak is (zie **tabel 41** en de toelichting bij **tabel 42**) Het Zorginstituut gaat daarom akkoord met de waardes die in de base case zijn toegepast.

Tabel 22: Overzicht van de utiliteiten in de literatuur, aangeleverd bij de herindiening

Studie	Uitkomsten
Acaster *et al.* (2015)[52] – base case analyse	>70% = 0,74 40–69% = 0,70 <40% = 0,54
Mlcoch *et al.* (2025)[58]	>70% = 0,852 40–69% = 0,823 <40% = 0,747
Altabee *et al.* (2024)[55]	>70% = 0,76 40–69% = 0,74 <40% = 0,73
Mukuria *et al.* (2024)[54]	>70% = 0,920 40–69% = 0,908 <40% = 0,900

3.2.7.1 Behandelingspecifieke verhoging utiliteiten

Bovenop de utiliteiten die zijn weergegeven in bovenstaande tabel, voert de registratiehouder een correctie uit omdat patiënten ook behandeleffecten buiten het respiratoire domein ervaren. Denk hierbij aan verbeteringen aan andere orgaansystemen, algemene verbetering in functioneren en welzijn.

Om het effect van CFTR-modulatoren buiten de pulmonale voordelen te schatten is gebruik gemaakt van het CFQ-R-8D scoringsalgoritme van Acaster et al (2023).[51] Dit is geen *mapping* algoritme maar een scoringsalgoritme waarmee er *preference-based* utiliteitscores afgeleid worden. Acaster et al. namen een *time trade-off* (TTO) oefening af bij een representatieve steekproef van de algemene bevolking van het VK, om zo 32 gezondheidstoestanden te waarderen. Met behulp van deze TTO-waarderingen is een *preference-based* scoringsalgoritme geschat: het CFQ-R-8D scoringsalgoritme waarmee *preference-based* utiliteitsscores geschat kunnen worden op basis van ingevulde CFQ-R vragenlijsten.[51]

De registratiehouder gebruikte dit algoritme om de CFQ-R gegevens van studie 102 om te zetten, wat vervolgens gebruikt werd om een behandelingspecifieke utiliteitverhoging te berekenen bovenop de basisutiliteiten. Studie 102 is een placebogecontroleerde studie naar het effect van ELZ/TEZ/IVA bij patiënten met één F508del mutatie.[59]

Met behulp van het CFQ-R-8D algoritme zijn utiliteiten per gezondheidstoestand geschat voor alle met een CFTR-modulator behandelde en alleen BSC behandelde patiënten op alle tijdspunten waar de CFQ-R-score is gemeten. Daarna werd een analyse uitgevoerd om te schatten wat de grootte is van het behandeleffect dat niet door verbeteringen in ppFEV1 komt. Op basis van alle beschikbare post-baseline waarnemingen is een *mixed effects* model voor herhaalde metingen (MMRM) geschat. In dit model is utiliteit gemodelleerd als functie van de behandeling en ppFEV1. Door ppFEV1 als covariaat op te nemen, representeert de behandelcoëfficiënt het voor de longfunctie gecorrigeerde verschil in utiliteit tussen de behandelarmen. Daarmee weerspiegelt deze coëfficiënt het deel van het effect op kwaliteit van

leven dat niet kan worden toegeschreven aan veranderingen in longfunctie. De bijbehorende regressievergelijking is als volgt:

$$CFQ - R - 8D\ score = \beta 0 + \beta 1\left(behandeling\ toegekend(0{,}1)\right) + \beta 2\ (ppFEV1\ waarde)$$

Modelcovariaten werden gespecificeerd als: behandeling (0 voor de placebo arm en 1 voor de behandelarm) en ppFEV1. Voor ppFEV1 werden er twee categorieën gebruikt:≥70% vs. <70%. Uit de analyse kwam een utiliteitswinst van 0,085 onafhankelijk van ppFEV1. Op basis hiervan nam de registratiehouder aan dat patiënten behandeld met ELX/TEZ/IVA een utiliteitsscore hebben die 0,085 hoger is dan dat van een patiënt met dezelfde ppFEV1 die alleen BSC ontvangt.

De registratiehouder had twee scenarioanalyses toegevoegd waarin een andere waarde is aangenomen voor de behandelingsspecifieke verhoging van de utiliteiten:

1. Behandelingsspecifieke utiliteitsverhoging: 0,04
2. Behandelingsspecifieke utiliteitsverhoging: 0,12

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

De registratiehouder was verzocht om deze verhoging niet in de base case analyse toe te passen, maar in een scenarioanalyse, om de volgende redenen:

- Op basis van de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties moet in de base case analyse altijd uitgegaan worden van generieke vragenlijsten voor het bepalen van de utiliteiten.[53] De utiliteitsverhogen die wordt toegepast is gebaseerd op een ziektespecifieke vragenlijst.
- De methode van de uitgevoerde analyse was te summier en onvoldoende transparant.
- Er was gebruik gemaakt van gegevens van studie 102 en niet van studie 124. Studie 102 betreft een andere subpopulatie.

De registratiehouder vond het zowel klinisch als methodologisch niet gerechtvaardigd te vinden om de utiliteitsverhoging niet in de base case toe te passen en heeft dit daarom niet uitgevoerd. Er was ook geen scenario toegevoegd waarbij deze verhoging op 0 is gezet. Op basis van de uitkomsten van de scenarioanalyses die wél waren uitgevoerd, concludeerde het Zorginstituut dat het toepassen van deze verhoging de ICER aanzienlijk doet dalen.

Aanpassingen herbeoordeling

De registratiehouder heeft bij de herindiening van het dossier twee base case analyses opgenomen: base case 1 waarin de utiliteitsverhoging is opgenomen, en base case 2 waarin dat niet wordt gedaan. Tevens zijn de gegevens van studie 124 gebruikt voor de behandelingspecifieke verhoging, in plaats van de eerder gebruikte gegevens van studie 102. Ook heeft de registratiehouder de toelichting op de analyse uitgebreid waardoor nu beter te volgen is hoe de analyse is uitgevoerd.

Zoals al in **paragraaf 3.2.7** is vermeld, waren er te weinig patiënten in studie 124 met een ppFEV1 van minder dan 40%. Om deze reden heeft de registratiehouder in de analyse twee categorieën voor de longfunctie gehanteerd: ≥70% vs. <70%. Alleen patiënten die de CFQ-R vragenlijst volledig hebben ingevuld werden meegenomen in de analyse. Hierbij is de aanname gedaan dat ontbrekende gegevens *missing-at-random* waren. CFQ-R-vragenlijsten werden afgenomen op baseline, week 4, 8, 16 en 24. Per meetmoment waren er 159 tot 167 volledig ingevulde vragenlijsten in de ELX/TEZ/IVA-arm en 89 tot 91 volledig ingevulde vragenlijsten in de placebo-arm. Bij toepassing van deze gegevens komt de utiliteitsverhoging uit op 0,0528.

Kort samengevat is er bij de herindiening, in een van de base cases, dus het volgende gedaan met betrekking tot de utiliteiten:

1. Utiliteiten per gezondheidstoestand zijn gebaseerd op EQ-5D schattingen uit de studie van Acaster et al. (2015)[52]
2. In studie 124 zijn CFQ-R-vragenlijsten afgenomen (=ziektespecifieke vragenlijst).
3. De waardes van de CFQ-R vragenlijsten zijn met het CFQ-R-8D algoritme van Acaster et al. (2023) omgezet in utiliteiten (*preference-based* waardes op een schaal van 0 tot 1,0).
4. Met behulp van een *mixed effects* model is het verschil in utiliteiten tussen de behandelarmen, gecorrigeerd voor de ppFEV1, geschat.

5. De basisutiliteiten van stap 1 krijgen in de ELX/TEZ/IVA arm de verhoging uit stap 4.

Daarnaast is meer onderbouwing aangeleverd. In deze onderbouwing wordt verwezen naar:

- Resultaten van de KOALA-studie waarin patiënten na een longtransplantatie met ELX/TEZ/IVA behandeld werden. De studie laat zien dat er bij 6 van de 12 domeinen van de CFQ-R significante verbeteringen waren. Deze domeinen waren 'eating disturbances', 'vitality', 'emotional functioning', 'digestive symptions', 'health perceptions' maar ook 'respiratory symptoms' ondanks dat er geen verandering in ppFEV1 optrad.[60]
- Een statement van twee klinische experts op basis van literatuur en expert opinie om toe te lichten dat CFTR-modulatoren niet alleen effect hebben pulmonale uitkomsten maar ook op de voedingstoestand, gastro-intestinale inflammatie, chronische rhinosinusitis en metabole parameters.

Het Zorginstituut betwist niet dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA kan resulteren in verbeteringen op de ziektespecifieke CFQ-resultaten en daarmee CFQ-R-8D utiliteitscores. Echter, het is onzeker of een additioneel effect van behandeling met ELX/TEZ/IVA op een ziektespecifiek instrument (CFQ-R) zich vertaalt naar een additioneel effect op een generiek instrument (EQ-5D), dat bovenop de reeds gemodelleerde effecten van verbeterde longfunctie wordt meegenomen. De CFQ-R(-8D) (ziektespecifiek) en de EQ-5D (generiek) meten, ook als je kijkt naar de domeinen/items, niet hetzelfde construct. Bovendien verschilt de range van utiliteitscores tussen de twee instrumenten (de CFQ van 0,236 tot 1,0 en de EQ-5D van 0,0 tot 1,0). Het combineren van EQ-5D gebaseerde utiliteiten voor de gezondheidstoestanden met CFQ-R-8D gebaseerde utiliteiten voor het behandelingseffect, is daarom methodologisch niet juist. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om de aangeleverde base case 1 als scenarioanalyse op te nemen en dit rapport. Base case 2 vormt de verdere basis van deze beoordeling.

3.2.7.2 Disutiliteit voor longaanvallen

In lijn met de eerdere beoordeling wordt een disutiliteit van 0,043 voor een longaanval gemodelleerd, gedurende 21,7 dagen.[12] Dit is gebaseerd op de EQ-5D utiliteitvermindering zoals geobserveerd is in de LUM/IVA studies TRAFFIC en TRANSPORT.[61]

3.2.7.3 Disutiliteiten voor bijwerkingen

Net als in de eerdere beoordeelde FE-analyse, zijn er geen disutiliteiten voor bijwerkingen meegenomen in de base case analyse. De registratiehouder veronderstelt namelijk dat de impact van bijwerkingen op de kwaliteit van leven verwaarloosbaar is. In scenarioanalyses is onderzocht wat de impact is als wél disutiliteiten voor bijwerkingen gemodelleerd worden.

3.2.7.4 Utiliteiten na longtransplantatie

De registratiehouder past in het model ook een utiliteit toe voor patiënten die een longtransplantatie hebben ondergaan. Deze utiliteit is gebaseerd op een studie van Whiting et al. (2014)[62] waarin gebruik is gemaakt van een vragenlijstonderzoek van Anyanwu et al. (2001)[63] In de studie van Anyanwu et al. werd de kwaliteit van leven gemeten middels de EQ-5D-3L vragenlijst bij 255 patiënten in het VK.[63] Whiting et al. gebruikten de uitkomsten uit deze studie van patiënten die een dubbele longtransplantatie ondergingen, waarbij de aanname werd gedaan dat dit CF-patiënten betrof. [62] Er werd een gemiddelde utiliteit op basis van verschillende tijdspunten bepaald, die uitkwam op 0,81. Dit is een hogere waarde dan de utiliteit bij milde CF (ppFEV1 >70%). De registratiehouder vond het echter niet passend om de utiliteit van milde CF te hanteren als proxy voor post-transplantatie. Dit werd als volgt onderbouwd: '*Hoewel pulmonale CF-symptomen na transplantatie grotendeels kunnen verdwijnen, blijft de onderliggende ziekte aanwezig en blijven andere CF-gerelateerde klachten en complicaties bestaan. Daarnaast gaat het leven na een longtransplantatie gepaard met substantiële belasting door intensieve immunosuppressieve therapie, verhoogde infectierisico's en ingrijpende impact op kwaliteit van leven. Longtransplantatie wordt bovendien uitsluitend ingezet als laatste behandeloptie, wat onderstreept dat de situatie van deze patiënten niet vergelijkbaar is met die van patiënten met milde CF.'*

Om alternatieve waardes voor scenarioanalyses te vinden, heeft de registratiehouder een systematische literatuursearch uitgevoerd. Hierbij werd de volgende zoekterm gebruikt op 22 augustus 2025: ("quality of life" OR "EQ-5D" OR "utilities") AND ("lung transplant"[tiab]) AND (Netherlands[tiab] OR Dutch[tiab]). Deze search leverde drie relevante studies op, maar geen van deze studies rapporteerde utiliteiten na longtransplantatie. Omdat de registratiehouder geen geschikte bronnen kon vinden, zijn er geen scenarioanalyses uitgevoerd.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Het Zorginstituut vond het opmerkelijk dat op basis van bovenstaande redenatie een hogere utiliteit wordt aangehouden dan bij milde ziekte, namelijk 0,81 t.o.v. 0,74. Op basis van de argumenten van de registratiehouder zou het logischer zijn als er een lagere utiliteit gehanteerd zou worden. Het Zorginstituut was dan ook niet overtuigd van de argumentatie van de registratiehouder.

Aanpassingen herbeoordeling
De registratiehouder heeft, in lijn met bovenstaande suggestie van het Zorginstituut, de post-transplantatie utiliteit bijgesteld naar 0,74.

3.2.8 Kwaliteit van leven van mantelzorgers

De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse ook de kwaliteit van leven van mantelzorgers meegenomen. Het is namelijk aannemelijk dat dit wordt beïnvloed door inzet van CFTR-modulatoren. Het zorgen voor patiënten met CF brengt een aanzienlijke belasting met zicht mee voor verzorgers en families, wat van invloed is op hun kwaliteit van leven.[64, 65, 46] Deze impact lijkt vooral groot te zijn bij verzorgers van pediatrische patiënten en gedurende een longaanval.[66] Verschillende studies suggereren dat de inzet van CFRT-modulatoren bij CF is geassocieerd met een verbetering van de kwaliteit van leven van mantelzorgers [67-69]. Eén van de Nederlandse klinische experts die geconsulteerd zijn door de registratiehouder in 2023, heeft ook aangegeven dat er een verbeterde kwaliteit van leven voor mantelzorgers wordt verwacht door inzet van CFRT-modulatoren.

De impact die CFTR-modulatoren hebben op de kwaliteit van leven van mantelzorgers is geobserveerd een interim analyse van de MAGNIFY-studie, een lopende, 2-delige, longitudinale, en observationele studie ontworpen om de kwaliteit van leven te bepalen voor patiënten en mantelzorgers in het VK die met LUM/IVA of TEZ/IVA (deel A) of ELX/TEZ/IVA (deel B) worden behandeld [68]. In de MAGNIFY-studie steeg bij 29 mantelzorgers van pediatrische CF-patiënten die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA de gemiddelde CarerQoL-utility van 0,844 naar 0,883, overeenkomend met een verbetering van 0,0385 punten. Deze incrementele waarde is in een scenarioanalyse toegepast om de positieve impact van ELX/TEZ/IVA op de kwaliteit van leven van mantelzorgers te weerspiegelen.

3.2.9 Overzicht van klinische inputparameters gebruikt in het herziene model bij de herindiening

Tabel 23 geeft een overzicht van de waardes van de klinische inputparameters bij de **herindiening** van het model.

Tabel 23: Overzicht van klinische inputparameters gebruikt in het model

Parameter	Base case	Bron	Toelichting
Onderliggende overleving	Weibull extrapolatie van VK register 1985-2008	UK Cystic Fibrosis Registry [17]	Gehele CF populatie
Acute toename in de ppFEV1			
Best ondersteunende zorg	Geen toename	n.v.t	
ELX/TEZ/IVA	Patiënten 2-5 jaar: 7,2% Patiënten 6 jaar en ouder: 9,2%	Studie 124	

Afname van de ppFEV1 – best ondersteunende zorg			
6 – 8	-1,12	Konstan et al. (2007)[27]	Gebaseerd op VS register met CF patiënten. Volgens de registratiehouder bestaat er geen informatie over afname in de ppFEV1 bij de niet-F508del populatie.
9 – 12	-2,39		
13 – 17	-2,34		
18 – 24	-1,92		
≥25	-1,45		
Afname van de ppFEV1 – ELX/TEZ/IVA: reductie van 90% t.ov. best ondersteunende zorg			
6 – 8	-0,112*	Konstan et al. (2007)[27] & studie 105.[34]	Retrospectieve, register-gematchte cohortanalyse van de interimanalyse van studie 105.[34] Patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste één F508del mutatie.
9 – 12	-0,239*		
13 – 17	-0,234*		
18 – 24	-0,192*		
≥25	-0,145*		
Longaanvallen			
Best ondersteunende zorg	O.b.v. relatie tussen longaanvallen en ppFEV1	relatie tussen longaanvallen en ppFEV1 uit Goss *et al* (2007) (US CF register)[14]	US CFFPR, alle CF patiënten
ELX/TEZ/IVA	Afname met 0,28 t.o.v. best ondersteunende zorg (gekalibreerd naar: 0,186)	Studie 124[25] + kalibratie	
Gewicht-voor-leeftijd z-score			
Best ondersteunende zorg	Geen verbetering		
ELX/TEZ/IVA	+0,11	Studie 124[25]	Registratiestudie van ELX/TEZ/IVA
Longtransplantaties – gelijk voor behandelarmen			
Grenswaarde voor longtransplantaties	ppFEV1 < 30%	Richtlijnen	
Kans op transplantatie	36,9%	NL cystic fibrosis stichting	Longtransplantatie data
Stoppen met de ELX/TEZ/IVA week 0-24 / week 24-72			
2-5 jaar	0,029 / 0,024	Studie 111 / studie 112 + aannames[38, 43]	Kinderen 2-5 jaar met tenminste één F508del mutatie
6-11 jaar	0,054 / 0,024	Studie 124[25]	Registratiestudie van ELX/TEZ/IVA
≥12 jaar	0.054 / 0,024		
Therapietrouw ELX/TEZ/IVA			

0-24 weken	98,3%	Studie 124[25]	Registratiestudie van ELX/TEZ/IVA
Na 24 weken	98,3%	Aanname	Registratiestudie van ELX/TEZ/IVA
Utiliteiten			
Mild (ppFEV1 ≥70%)	0,74 ± 0,27	Acaster et al 2015 [52]	Cross-sectionele studie uit het VK
Matig (ppFEV1 40–70%)	0,70 ± 0,26		
Ernstig (ppFEV1 <40%)	0,54 ± 0,29		
Utiliteiten na transplantatie			
Beide armen	0,74	Aanname	
Utiliteiten mantelzorgers			
Beide armen	0,0385		

*berekend: afname van 90% t.o.v. BSC

3.2.10 Kosten

Economische evaluaties moeten worden uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Dit betekent dat alle relevante kosten en effecten, ongeacht wie ze draagt, onderdeel zijn van de analyse. Het gaat hierbij om kosten binnen de gezondheidszorg (bijvoorbeeld ziekenhuisopnames en zorgkosten in gewonnen levensjaren), kosten voor de patiënt en de familie (bijvoorbeeld mantelzorg) en kosten die optreden in andere maatschappelijke sectoren (zoals productiviteitsverliezen, onderwijs of justitie).

Alle prijzen in deze FE-analyse hebben betrekking op het jaar 2026. Indien er geen prijzen uit dat jaar beschikbaar waren, zijn deze gebaseerd op een eerder jaar en gecorrigeerd voor inflatie op basis van het CPI.[70]

3.2.10.1 *Kosten binnen de gezondheidszorg*

In de categorie 'kosten binnen de gezondheidzorg' vallen alle zorgkosten die verband houden met of beïnvloed worden door de betreffende aandoening en/of behandeling. Het gaat hierbij om alle kosten gedurende de gehele tijdshorizon van de FE-analyse. De kosten van het behandelen van eventuele bijwerkingen of complicaties behoren ook tot deze kostencategorie.
Ook alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren vallen onder deze kostencategorie. Wanneer een behandeling de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn die geen directe relatie hebben met de ziekte.

In het model zijn de volgende kosten meegenomen: geneesmiddelkosten, kosten van ziektemanagement, kosten van monitoring van geneesmiddelen, kosten van longtransplantaties.

Geneesmiddelkosten: *CFTR-modulatoren*
De kosten voor CFTR-modulatoren (per modelcyclus) zijn bepaald op basis van de apotheekinkoopprijzen (AIP's) voor Kaftrio® (ELX/TEZ/IVA) en Kalydeco® (IVA) (maart 2026). Deze zijn te vinden in **tabel 24**.

Tabel 24: Kosten van geneesmiddelen

Geneesmiddel	Aanbevolen dosering	Aantal benodigde sachets	Prijs per verpakking	Kosten per jaar
CFTR-modulatoren: ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA				

Ochtenddosis ELX/TEZ/IVA	75/50/100 mg dagelijks (2 tabletten of sachet)	1 per dag	€8.257,80 (28 stuks)	€ 107.646
Avonddosis IVA			€4.771,64 (28 stuks)	€ 62.202
Totaal				€ 169.964

Toedieningskosten
Er worden geen toedieningskosten meegenomen in het model, aangezien alle CFTR-modulatoren oraal worden ingenomen.

Patentverlies
In scenarioanalyses is de impact van het includeren van een lagere prijs na patentverlies (verschillend per CFTR-modulator) opgenomen (zie **paragraaf 3.5.4**).

Monitoringskosten
In het model worden kosten van leverfunctietesten (3, 6, 9 en 12 maanden na start behandeling) en kosten van bezoeken aan de oogarts toegepast (2 bezoeken in het eerste jaar van behandeling) voor patiënten die CFTR-modulatoren ontvangen, zoals beschreven in de SmPC.[2] Deze kosten komen totaal uit op €298,84 in het eerste jaar en €8,47 in de jaren erna.

Ziektemanagementkosten
In het model zijn voor het bepalen van de ziektemanagementkosten de jaarlijkse kosten van ziekenhuisopnames, polikliniekbezoeken, diagnostiek etc meegenomen. De kosten zijn bepaald door het zorggebruik te vermenigvuldigen met de kostprijs. De kosten zijn opgedeeld in kosten gerelateerd en niet gerelateerd aan longaanvallen. Daarnaast zijn ze ingedeeld naar ernst van de ziekte (ppFEV1 categorie <40%, 40-70%, en ≥70%). Nederlandse kostprijzen uit 2026 zijn gebruikt.

Ziektemanagement kosten voor BSC
Zorggebruik voor BSC is bepaalde aan de hand van een *'costs of illness'* studie uit het VK (2015) in de afwezigheid van Nederlandse studies.[71] Deze zijn vermenigvuldigd met Nederlandse kostprijzen om te komen tot de kosten (de totale kosten zijn weergegeven in **tabel 25**).

Ziektemanagement bij CFTR-modulatoren
Ziektemanagementkosten zijn gelijk voor zowel de CFTR-groep als de best ondersteunende zorg groep, met uitzondering van de ziekenhuiskosten die niet gerelateerd zijn aan longaanvallen. Deze kosten zijn berekend door de kosten in de CFTR-groep met 81% te verlagen (**tabel 20**). Er is een scenario toegevoegd waarin deze reductie niet is meegenomen (zie **paragraaf 3.5.4**).

De 81% reductie is gebaseerd op de studie van Feng et al [72]. In deze retrospectieve studie werd onderzocht wat de impact was van IVA op ziekenhuisopnames in de VS. Het 12-maandelijkse aantal ziekenhuisopnames en kosten zijn vergeleken voor en na IVA behandeling. Uit deze analyse bleek dat patiënten 81% minder ziekenhuisopnames gerelateerd aan CF hadden na start met IVA. Een afname van 81% is toegepast op de kosten van best ondersteunende zorg.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling: De registratiehouder was verzocht om deze aanname te valideren bij Nederlandse klinische experts.

Het Zorginstituut is van mening dat de ziektemanagementkosten erg onzeker zijn. Het zorggebruik is namelijk gebaseerd op een verouderde bron uit het VK (data uit 2011) gebaseerd op een kleine groep patiënten (n=82). De impact van de ziektemanagementkosten op de ICER lijkt echter beperkt dus dit heeft geen gevolgen voor de conclusie van deze FE-analyse.

Tabel 25: Jaarlijkse ziektemanagement kosten per ppFEV1 categorie, per behandeling

Parameter	Kosten voor ziekenhuisopnames (intramurale) - niet gerelateerd aan longaanvallen	Kosten voor bezoeken aan (para)medici en diagnostiek (extramurale) - niet gerelateerd aan longaanvallen	Kosten voor ziekenhuisopnames en bezoeken aan (para)medici en diagnostiek (intra en extramuraal) - gerelateerde aan longaanvallen
BSC			
ppFEV1 ≥70%	€575,06	€1.660,47	€2.608,53
ppFEV1 40-70%	€3.308,09	€2.061,85	€5.987,76
ppFEV1 <40%	€4.766,50	€2.217,64	€18.680,64
CFTR-modulator			
ppFEV1 ≥70%	€109,26	€1.660,47	€2.608,53
ppFEV1 40-70%	€628,54	€2.061,85	€5.987,76
ppFEV1 <40%	€905,63	€2.217,64	€18.680,64

Voor een volledig overzicht van het zorggebruik en de bijbehorende kostprijzen die ten grondslag liggen aan de gerapporteerde kosten in **tabel 20**, zie **Bijlage B**.

Geneesmiddelkosten (exclusief CFTR-modulatoren)
Patiënten met CF gebruiken ook andere geneesmiddelen naast CFTR-modulatoren. Deze zijn ook meegenomen in model.

Geneesmiddelkosten voor best ondersteunende zorg
De geneesmiddelkosten voor best ondersteunende zorg zijn gebaseerd op een studie uitgevoerd door IMS health (2015) in opdracht van de registratiehouder (data uit 2013). Met deze studie is het geneesmiddelengebruik geschat van patiënten met CF op basis van de IMS Xtrend, Longitudinale prescription (LRx) database en de ziekenhuis declaratie database. Het was in deze studie niet mogelijk onderscheid te maken naar ppFEV1 categorie. De registratiehouder heeft daarom een herberekening toegepast. Dit is gedaan met behulp van de overige ziektemanagementkosten (**Tabel 25**) en het aantal patiënten per ppFEV1 categorie in de Britse 'cost of illness' studie. De ziektemanagement kosten zijn per ppFEV1 categorie gewogen op basis van het aantal patiënten per ppFEV1 categorie om tot een gewogen gemiddelde te komen. Hierop is een ratio berekend (kosten ppFEV1 per categorie / gewogen gemiddelde). De ratio is vervolgens gebruikt om de gemiddelde kosten in IMS health studie te vertalen naar pFEV1 categorie (**Tabel 26**)).

Tabel 26: Schatting BSC geneesmiddelkosten per ppFEV1-categorie

Parameter	N	Zorgmanagementkosten*	Berekende weging	BSC geneesmiddel-kosten
ppFEV1 ≥70	19	€4.844,06	0,32	€6.435,29
ppFEV1 40-70	34	€11.357,71	0,76	€15.088,61
ppFEV1 <40	29	€25.664,77	1,72	€34.095,41
(Gewogen) gemiddelde	82 totaal	€14.908,27	N/A	€19.805,49

*Totaal van kolom 2, 3 en 4 uit **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**

Additionele geneesmiddelkosten bij ELX/TEZ/IVA
De additionele geneesmiddelkosten die worden ingezet naast CFRT-modulatoren (exclusief CFRT-modulatoren) zijn geschat door de geneesmiddelkosten van best ondersteunende zorg te verlagen met 22,5%. Dit percentage is gebaseerd op de studie van Hassan et al. (2016) [73]. In deze retrospectieve studie uit de VS is onderzocht hoe ziekenhuisopnames en antibioticagebruik veranderde na start met IVA. De studie rapporteerde dat het extramurale gebruik van IV antibiotica en inhalatieantibiotica significant afnam in de periode na start met IVA, met respectievelijk 44% en 22,5%. In het model wordt er uitgegaan van een afname van 22,5% (zie **tabel 27**).

Tabel 27: Jaarlijkse geneesmiddelkosten (exclusief CFRT-modulatoren) per ppFEV1-categorie, per behandeling

Parameter	Kosten
BSC	
ppFEV1 ≥70%	€6.435,29
ppFEV1 40-70%	€15.088,61
ppFEV1 <40%	€34.095,41
CFTR-modulator	**22,5%**
ppFEV1 ≥70%	€4.987,35
ppFEV1 40-70%	€11.693,67
ppFEV1 <40%	€26.423,94

Kosten voor bijwerkingen
Er wordt aangenomen dat kosten voor bijwerkingen verwerkt zijn in de reguliere ziektemanagementkosten. Er worden hiervoor dus geen extra kosten geïncludeerd in het model om dubbeltelling van deze kosten te voorkomen.

Aangezien één van de klinisch experts heeft aangegeven dat er bij patiënten met een afwijkende leverwaarden vaker levertesten gedaan worden, zijn hiervoor kosten van €50,82 toegepast in het model. Dit bedrag is gebaseerd op tests die om de twee weken plaatsvinden, gedurende een periode van drie maanden (dus 6 extra levertesten).

Kosten voor longtransplantatie
CF patiënten die een longtransplantatie ontvangen maken verschillende kosten voor de procedure en de follow-up erna. Bovendien ontvangen patiënten na een longtransplantatie medicatie om afstoting van het nieuwe orgaan te voorkomen, waar ook kosten voor gemaakt worden. Longtransplantatiekosten in het model zijn een combinatie van: de procedure zelf en jaarlijkse follow-up kosten voor de vervolgjaren (met daarin de medicatie tegen afstoting). De kosten zijn dus afhankelijk van het aantal jaar na de longtransplantatie.

De kosten voor longtransplantaties zijn gebaseerd op DBC-codes die door geconsulteerde experts zijn aangedragen voor eerdere beoordelingen van het model.[12] De kosten zijn berekend door het percentage patiënten voor elke DBC code te vermenigvuldigen met het maximum tarief (2026), en de berekende bedragen bij elkaar op te tellen. In totaal bedragen de kosten voor een longtransplantatie **€154.610** voor de transplantatieprocedure (eenmalig) en **€12.737** voor de jaarlijkse follow-up kosten inclusief de medicatie ter preventie van de afstoting van de nieuwe long (levenslang).

Tabel 28 en 29 geven een volledig overzicht van de toegepast DBC codes, de bijbehorende tarieven (2026), en het gebruik van (preventieve) medicatie met de bijbehorende prijzen (2026) die aan de totale kosten ten grondslag liggen.

Tabel 28: Diagnosebehandelcombinaties behorende bij de kosten voor de procedure en nazorg van de longtransplantatie

Beschrijving	NZa maximumtarief 2024	Weging	DBC-code
Transplantatieprocedure			
Longtransplantatie bij een hartaandoening/longaandoening	€50.535,36	100%	14D613
Onderzoek of patiënt in aanmerking komt voor longtransplantatie (6 tot maximaal 28 verpleegdagen)	€17.981,99	100%	14D618
Begeleiding in geval van longtransplantatie (6 tot maximaal 28 verpleegdagen)	€18.396,37	10%	14D625
Begeleiding in geval van longtransplantatie (meer dan 28 verpleegdagen)	€93.614,62	90%	14D624
Nazorg na longtransplantatie			
Nazorg na longtransplantatie (maximaal 5 verpleegdagen)	€8.361,01	4,0%	14D627
(6 tot maximaal 28 verpleegdagen)	€20.085,03	12,0%	14D628
Nazorg na longtransplantatie (meer dan 28 verpleegdagen)	€60.253,84	4,0%	14D629
Nazorg na longtransplantatie (met behandeling/onderzoek en/of meer dan 2 polibezoeken/consultaties op afstand)	€3.052,99	100,0%	14D630

Tabel 29: Jaarlijkse kosten voor medicatie ter preventie van afstoting van de nieuwe longen

Medicatie	Gemiddeld aantal DDD's per gebruiker per jaar	Dosis per DDD	Kosten (AIP) per DDD	Kosten per jaar 2024
L04AD02 Tacrolimus	730,5	5 mg	€5,36	€3.914,90
L04AA06 Mycofenolzuur	204	2g	€2,97	€605,96
H02AB06 Prednisolon	82,67	10 mg	€0,1	€8,12
				€4.529,07

Kosten voor levenseinde

Er zijn geen kosten voor levenseinde in het model meegenomen.

Indirect medische kosten
De indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren zijn opgenomen in het model in de basecase analyse. Hiervoor is gebruik gemaakt van de *Practical Application to Include Disease costs* (PAID) tool.[74]

3.2.10.2 Patiënt- en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de aandoening en/of behandeling. In het model zijn reiskosten en mantelzorgkosten meegenomen.

Reiskosten
Op basis van de kostenhandleiding zijn de gemiddelde kosten voor een gereisde kilometer gesteld op €0,29 en de gemiddelde kosten voor parkeren op €4,33 per bezoek.[75] Het toegepaste aantal kilometers voor de zorgactiviteiten varieert van 1,1 – 7,1 km. De resulterende reiskosten zijn te vinden in **tabel 30**.

Tabel 30: Reiskosten toegepast in het model

Parameter	ppFEV1<40%	ppFEV1 40-70%	ppFEV1 ≥70%
Totale jaarlijkse reiskosten voor ziektemanagement	€141,60	€139,71	€114,29
Totale jaarlijkse reiskosten gerelateerd aan longaanvallen	€19,33	€8,4	€3,36
Totale jaarlijkse reiskosten gerelateerd aan longtransplantatie		**€114,29**	

Mantelzorgkosten
In het model zijn kosten van mantelzorg als gevolg van longaanvallen en longtransplantaties meegenomen. Op basis van de kostenhandleiding zijn de gemiddelde kosten voor een uur informele zorg (mantelzorg) geschat op €20,76.

Longaanvallen
Het aantal uren mantelzorg is gebaseerd op eerdere kostenutiliteitsanalyses voor vergoedingsaanvragen [76, 77]. Klinische experts hebben destijds aangegeven dat er na een longaanvallen 2 uur informele zorg nodig is per dag voor een periode van 3 weken (totaal 42 uur). Hiermee komen de totale mantelzorgkosten per longaanval uit op **€871,72**.

Longtransplantaties
Er wordt aangenomen dat 84 uur mantelzorg nodig is na een longtransplantatie. Ook deze aantallen zijn afkomstig van eerdere inschattingen door klinische experts [76, 77]. Hiermee komen de kosten uit op **€1.743,44** per transplantatie.

3.2.10.3 Kosten in andere sectoren

Er kunnen ook kosten in andere sectoren optreden als gevolg van een ziekte en/of een behandeling. Een van de meest belangrijke kosten in andere sectoren zijn kosten ten gevolge van productiviteitsverliezen. In het model zijn kosten door productiviteitsverliezen meegenomen.

Kosten door productiviteitsverliezen
Productiviteitsverliezen als gevolg van sterfte en als gevolg van longaanvallen zijn in het model meegenomen. Hierbij is onderscheid gemaakt naar milde longaanvallen (IV antibiotica nodig maar geen ziekenhuisopname) en ernstige longaanvallen (ziekenhuisopname nodig). Productiviteitsverliezen worden alleen meegenomen voor patiënten die de pensioenleeftijd (67 jaar) nog niet hebben bereikt.

De kosten voor productiviteitsverliezen als een patiënt overlijdt zijn berekend op basis van de frictiekostenmethode. Hierbij is uitgegaan van een frictieperiode van 18,7 weken, berekend op basis van het aantal openstaande vacatures. Gemiddelde arbeidskosten per uur van €44,03 (2026) zijn toegepast op basis van CBS gegevens uit 2020. Er is rekening gehouden met het percentage patiënten dat werkt, evenals met de verhouding tussen fulltime (25%) en parttime werkenden (28,2%). Deze gegevens zijn gebaseerd op de gehele CF-populatie volgens het Nederlandse CF-register [78].

De productiviteitsverlies zijn berekend door de misgelopen productiviteitskosten voor de gehele frictieperiode te rekenen, gecorrigeerd voor de werkende populatie (parttime of fulltime) (**tabel 31**).

Tabel 31: Parameters voor berekening van productiviteitsverliezen

	Waarde	Bron
Pensioenleeftijd	67 jaar	
Frictieperiode (weken)	18,7 weken	CBS
Aantal uren arbeid per week	40 fulltime 24 parttime	CF register
Productiviteitskosten per uur	€44,03	Kostenhandleiding
Patiënten werkzaam		
- Full-time	25,0%	
- Part-time	28,2%	
- Niet werkzaam	49,5%	
Productiviteitsverlies (€)	€11.904,34	

De kosten voor productiviteitsverliezen als gevolg van longaanvallen zijn berekend door het aantal dagen ziekteverzuim geassocieerd met longaanvallen te vermenigvuldigen met de productiviteitskosten per dag. Ziektedagen voor milde en ernstige longaanvallen zijn apart geïmplementeerd in het model. Hierbij is aangenomen dat er voor ernstige longaanvallen 25 kalenderdagen (17,9 werkdagen) verzuim is en voor milde longaanvallen 21 kalenderdagen (15 werkdagen). Kalenderdagen zijn omgerekend naar werkdagen door te delen door 7 en te vermenigvuldigen met 5. Ook hier is rekening gehouden met het fulltime (25%) en parttime werkenden (28,2%). Een gewogen gemiddelde is berekend waarbij een verhouding van 2,5:1 (71%/29%) voor milde versus ernstige longaanvallen wordt aangehouden. Zie **tabel 32** voor productiviteitsverliezen per categorie van longaanvallen.

Tabel 32: Schattingen van de kosten voor productiviteitsverlies door longaanvallen

Parameter	
Dagen werkverzuim	
- Milde longaanvallen	15 dagen
- Ernstige longaanvallen	17,9 dagen
Productiviteitskosten	
- Milde longaanvallen (71%)	€2.076,34
- Ernstige longaanvallen (29%)	€2.477,76
Gewogen gemiddelde	€2.191,55

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Het Zorginstituut was van mening dat de ziektemanagementkosten erg onzeker zijn:

- Zorggebruik is gebaseerd op een verouderde bron uit het VK (data uit 2011) gebaseerd op een kleine groep patiënten (n=82)
- Geneesmiddelkosten zijn gebaseerd op verouderde Nederlandse data (2013)
- Afname in zorggebruik en geneesmiddelkosten voor CFTR-modulatoren zijn gebaseerd op retrospectieve, verouderde studies uit de VK.

Het is onwaarschijnlijk dat deze schattingen een nauwkeurige weergave vormen van de ziektemanagementkosten in Nederland op dit moment.

Aanpassingen herbeoordeling
De registratiehouder heeft twee scenarioanalyses toegevoegd waarin de afname in zorggebruik en geneesmiddelenkosten door ELX/TEZ/IVA is gevarieerd. Hierin is aangetoond dat deze kosten een beperkte impact hebben op de hoogte van de ICER. Om deze reden hoeven hier dan ook geen aanpassingen in worden gedaan in de base case analyse.

3.3 Validatie

Bij een modelmatige evaluatie is het van belang dat het model gevalideerd wordt. Het doel van de validatie is om de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de resultaten vast te stellen. Het is van belang dat het conceptuele model, de inputgegevens, de softwarematige implementatie (codeverificatie/technische validatie) en de modeluitkomsten (operationele validatie) gevalideerd worden. De registratiehouder heeft de AdViSHE-checklist ingevuld en aangeleverd waarin deze elementen aan bod komen.

3.3.1 Validatie van het conceptuele model

Validatie van het conceptuele model bestaat in ieder geval uit *cross* validatie waarbij het model vergeleken wordt met andere modellen.

Het conceptuele model en de aanpak van de onderliggende overlevingsberekening zijn hetzelfde als in eerdere beoordelingen van CFTR-modulatoren door het Zorginstituut [11, 12, 79-81]. Bovendien hanteert het dezelfde aanpak als modellen die gepubliceerd zijn in de wetenschappelijke literatuur [82, 83].

Het conceptuele model is eerder vergeleken met het *five-state* Markov model van Dilokthornsakul et al [84, 85]. Dit type model werd ongeschikt beschouwd in het meenemen van de heterogeniteit van CF. Daarnaast zou het bouwen van een model op basis van alleen longfunctie (ppFEV1 en longaanvallen) de multi-systemische aard van CF niet goed ondervangen. CF heeft impact op andere aspecten dan alleen longfunctie zoals lichaamsgewicht. Het huidige *individual patient state-transition model* onderscheidt zich hierin. Bovendien is het model in staat om specifieke tijdsafhankelijke patiëntkarakteristieken en behandeleffecten die de overleving beïnvloeden bij te houden.

3.3.2 Validatie van de inputdata

De registratiehouder had bij de initiële indiening van het dossier de inputwaardes naar eigen zeggen gevalideerd bij klinische experts.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling
Hiervan was echter onvolledige documentatie aangeleverd: er was enkel een samenvatting aangeleverd van antwoorden maar het was niet duidelijk aan wie en hoeveel personen deze vragen gesteld zijn, wat de discussies waren, wat de conflicterende belangen van de klinische experts waren, etc. Het Zorginstituut had daardoor onvoldoende vertrouwen en inzicht in de validiteit van de antwoorden. Hierin speelde ook mee dat het Zorginstituut eenzelfde vraag als de registratiehouder aan de beroepsgroep heeft gesteld over de acute toename in ppFEV1 bij kinderen van 2 t/m 5 jaar oud, waarop het Zorginstituut een tegengesteld antwoord heeft ontvangen dan de registratiehouder in haar documentatie beschrijft (zie **paragraaf 3.2.3.2** van dit rapport). Aangezien het in deze beoordeling een patiëntenpopulatie betreft met zeer zeldzame mutaties, waarvoor klinische data vaak ontbreken, is het van essentieel belang dat de input in het model geschat en/of gevalideerd is door klinische experts.

Aanpassingen herbeoordeling
De registratiehouder heeft voor de herindiening opnieuw klinische experts benaderd voor validatie. Het betreft vijf klinische experts. Zij hebben verschillende vragen omtrent de inputdata voorgelegd gekregen, waarvan de reacties zijn verwerkt in de eerdere paragrafen van dit rapport. Het Zorginstituut gaat akkoord met de validatie van de inputgegevens.

3.3.3 Technische validatie
Technische validatie van het economische model is uitgevoerd door een gezondheidseconoom die volgens de registratiehouder niet betrokken is geweest bij het opstellen van het dossier en het maken van de aanpassingen voor de Nederlandse situatie. Hiervoor is gebruik gemaakt van een checklist, die door de registratiehouder is toegevoegd aan het dossier.

3.3.4 Operationele validatie
Operationele validatie betreft de validatie van de modelresultaten. Hierbij zijn zowel interne als externe validatie van belang.

3.3.4.1 Interne validatie
Bij interne validatie worden de gemodelleerde effecten vergeleken met effecten zoals geobserveerd in de klinische studie. De registratiehouder heeft de gemodelleerde ppFEV1 en het aantal longaanvallen bij leeftijden ≥6 jaar vergeleken met de uitkomsten uit studie 124 en studie 125. Het was volgens de registratiehouder niet mogelijk de overlevingsdata uit het model te vergelijken met studie 124 en 125 gezien de beperkte follow-up.

In studie 124 was een placebogecontroleerde verbetering van de ppFEV1 te zien van 9,2 procentpunten (95% BI: 7,2-11,3), vanaf baseline tot 24 weken. Volgens de registratiehouder liet het model na 24 weken een gemiddelde verbetering van 5,0 procentpunten zien (ELX/TEZ/IVA t.o.v. best ondersteunende zorg). Hiermee lag de modelschatting buiten het betrouwbaarheidsinterval van de klinische studie (zie **tabel 33**).

In het model werd de gemiddelde incidentie van longaanvallen geschat op 0,16 per patiënt per jaar bij behandeling met ELX/TEZ/IVA, vergeleken met 1,06 bij standaardzorg. De jaarlijkse incidentie van het aantal longaanvallen in studie 124 uitkwam op 0,17 en 0,63 bij respectievelijk ELX/TEZ/IVA en standaardzorg (verschil -0,46; RR 0,28).

Als verklaring voor de verschillen tussen het model en de studie noemt de registratiehouder de opzet van het model en de studie: '*Waar Studie 124 uitsluitend de acute behandelrespons over 24 weken laat zien, combineert het model deze korte-termijngegevens met een levenslange tijdshorizon. Daarbij wordt aangenomen dat de achteruitgang onder standaardzorg sterker en consistenter doorzet dan in de placebogroep van Studie 124. Het gevolg hiervan is dat het model een grotere spreiding laat zien tussen ELX/TEZ/IVA en standaardzorg dan in de studie. Voor pulmonale exacerbaties sluiten de modeluitkomsten nauwer aan bij Studie 124: de richting van het effect is gelijk en de orde van grootte vergelijkbaar*.'

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling: Gezien het feit dat de modelschatting van de verbetering van de ppFEV1 buiten het betrouwbaarheidsinterval van de klinische studie lag, concludeerde het Zorginstituut dat het model onvoldoende in staat was het relatieve effect op de ppFEV1 valide te schatten. Tevens was het Zorginstituut van mening dat het model het aantal longaanvallen in de controlegroep overschatte.
De verklaring die de registratiehouder gaf voor de verschillen vond het Zorginstituut onduidelijk.

Tabel 33: Overzicht van de uitkomsten uit studie 124 en de modelschattingen over een tijdshorizon van 24 weken

	Studie 124	Modelschatting
Verandering ppFEV1 gedurende 24 weken, startleeftijd ≥6 jaar		
ELX/TEZ/IVA	+8,9 procentpunten (95%BI: 7,7, 10,0)	+6,3 procentpunten
Standaardzorg	-0,4 procentpunten (95%BI: -2,0, 1,3)	+1,3 procentpunten
Relatief effect	+9,2 procentpunten (95%BI: 7,2, 11,3)	+5,0 procentpunten
Event rate longaanvallen per jaar, startleeftijd ≥6 jaar*		
ELX/TEZ/IVA	0,17	0,16
Standaardzorg	0,63	1,06
Rate ratio	0,28 (95%BI: 0,15, 0,51)	Niet gerapporteerd

*Waarvoor ziekenhuisopname en/of intraveneuze antibioticatoediening nodig is

Aanpassingen herindiening

Bij de herindiening heeft de registratiehouder de modeloutput geüpdatet en daarbij ook een vergelijking met studie 125 toegevoegd. De aangeleverde gegevens zijn weergegeven in **tabel 34**. Het Zorginstituut concludeert dat het model het relatieve effect op de ppFEV1 acceptabel schat. Het aantal pulmonale exacerbaties wordt echter overschat in beide armen. In scenarioanalyses is echter aangetoond dat de rate ratio van het aantal longaanvallen beperkt invloed heeft op de ICER. Het Zorginstituut gaat daarin alsnog akkoord met de uitkomsten van deze validatie.

Tabel 34: Overzicht van de uitkomsten uit studie 124 en studie 125 en de modelschattingen

	Studie 124 of studie 125	Modelschatting
Studie 124 – tijdshorizon 24 weken		
Verandering ppFEV1 gedurende 24 weken, startleeftijd ≥6 jaar		
ELX/TEZ/IVA	+8,9 procentpunten (95%BI: 7,7, 10,0)	+7,5 procentpunten
Standaardzorg	-0,4 procentpunten (95%BI: -2,0, 1,3)	+0,0 procentpunten
Relatief effect	+9,2 procentpunten (95%BI: 7,2, 11,3)	+7,5 procentpunten
Event rate longaanvallen per jaar*, ≥6 jaar		
ELX/TEZ/IVA	0,04 (95%BI: 0,001, 0,078)	0,14
Standaardzorg	0,27 (95%BI: 0,129, 0,414)	0,75
Rate ratio	0,15 (95%BI: 0,048, 0,442)	0,18
Studie 125 – tijdshorizon 120 weken		
Verandering ppFEV1 gedurende 120 weken, startleeftijd ≥6 jaar ELX/TEZ/IVA	+8,5%	+8,6%
Event rate longaanvallen per jaar*, ≥6 jaar ELX/TEZ/IVA	0,06	0,13

*Waarvoor ziekenhuisopname en/of intraveneuze antibioticatoediening nodig is

3.3.4.2 *Externe validatie*

Bij externe validatie worden de resultaten van het model vergeleken met empirische data die niet gebruikt zijn als inputdata. De registratiehouder geeft aan dat er geen andere bronnen bekend zijn om de uitkomsten van het model mee te kunnen vergelijken, anders dan de reeds beschreven en tevens gebruikte bronnen. Ook was de modeloutput niet gevalideerd door klinische experts.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de uitkomsten van ppFEV1 en de levensverwachting van deze specifieke patiëntengroep op te vragen bij het Nederlandse CF-register en te gebruiken voor de outputvalidatie van de controlegroep (best ondersteunende zorg).
Tevens werd de registratiehouder verzocht om de uitkomsten te laten valideren door klinische experts.

Aanpassingen herbeoordeling

De registratiehouder heeft de modeloutput alsnog aan vijf klinische experts ter validatie voorgelegd. De volgende beschrijving hierover is aangeleverd:

'Aantal levensjaren: Alle vijf de klinische experts gaven aan dat het verschil in aantal gewonnen levensjaren na ELX/TEZ/IVA t.o.v. BSC plausibel is. Vier van de vijf experts gaven hierbij aan dat het aantal gewonnen levensjaren na behandeling met ELX/TEZ/IVA waarschijnlijk een onderschatting van het effect is.

Aantal QALY's: Alle vijf de klinische experts gaven aan dat het verschil in aantal gewonnen QALY's na ELX/TEZ/IVA t.o.v. BSC plausibel is. Drie van de vijf experts gaven hierbij aan dat het aantal gewonnen QALY's na behandeling met ELX/TEZ/IVA waarschijnlijk een onderschatting is.

Mediane overleving: Alle vijf de klinische experts gaven aan dat het verschil in mediane overleving na ELX/TEZ/IVA t.o.v. BSC plausibel is. Eén van de vijf experts gaf hierbij aan dat de mediane overleving waarschijnlijk groter zal zijn na behandeling met ELX/TEZ/IVA.

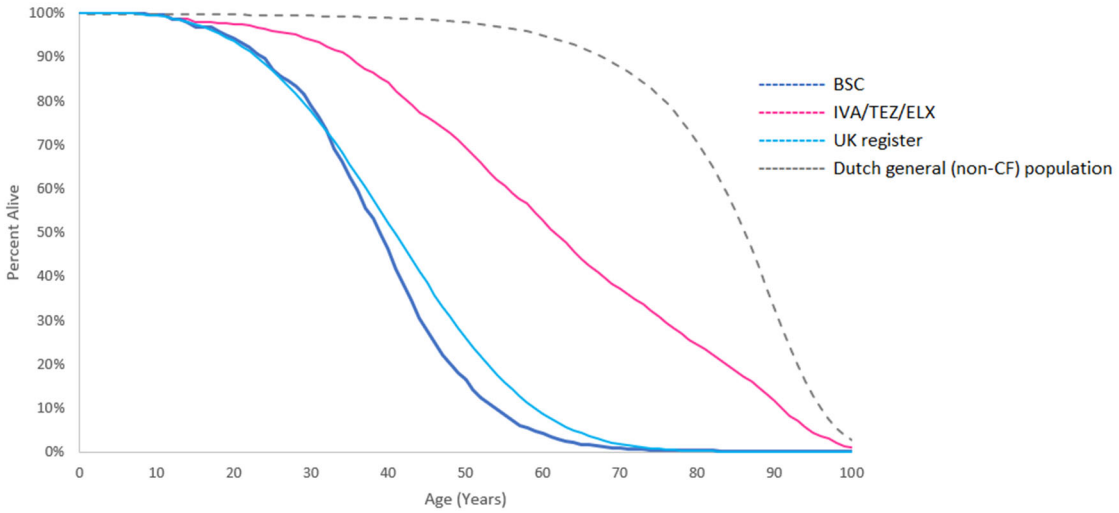
ppFEV1: Vier van de vijf klinische experts gaven aan dat het verschil in gemiddelde verandering in ppFEV1 na behandeling van ELX/TEZ/IVA t.o.v. BSC plausibel is. Eén van de vijf experts gaf hierbij aan dat het verschil in ppFEV1 verandering waarschijnlijk groter zal zijn na behandeling met ELX/TEZ/IVA, door een groter verlies van longfunctie voor patiënten die behandeld worden met BSC.

PEx: Vier van de vijf klinische experts gaven aan dat het verschil in aantal PEx na behandeling van ELX/TEZ/IVA t.o.v. BSC plausibel is. Eén van de vijf experts gaf hierbij aan dat het verschil in aantal PEx waarschijnlijk groter zal zijn na behandeling met ELX/TEZ/IVA.

Hierbij moet een kanttekening worden gemaakt dat alle klinische experts aangaven dat de gepresenteerde modeluitkomsten lastig te beoordelen zijn.'

Tevens heeft de registratiehouder de gemodelleerde overleving gevalideerd aan de hand van externe gegevens. De overleving is gemodelleerd aan de hand van de gefitte Weibull distributie op VK-register data, wat vervolgens dynamisch is aangepast met behulp van het logistische regressiemodel van Liou et al. op basis van veranderende klinische kenmerken van de patiënt op de tijd. Om deze reden is de gemodelleerde overleving van best ondersteunende zorg (weergegeven als 'BSC' in **figuur 6**) niet exact gelijk aan de gefitte Weibull distributie (weergegeven als 'UK register' in de figuur).

Figuur 6: Overleving



BSC: best ondersteunende zorg

De registratiehouder heeft de gemodelleerde overleving vergeleken met de overlevingsschattingen uit een studie van Keogh et al. (zie **tabel 35**). In deze studie is de achtergrondsterfte specifiek gemodelleerd voor patiënten met non-F508del mutaties. De registratiehouder concludeert dat de gemodelleerde overleving goed overeenkomt met de gepubliceerde gegevens van non-F508del patiënten. Het Zorginstituut merkt hierbij op dat de geschatte leeftijd van het model waarbij nog 25% van de patiënten in leven is, aan de lage kant is in vergelijking met de gegevens van Keogh et al: de schatting ligt buiten het betrouwbaarheidsinterval van de mannelijke patiënten en net binnen het betrouwbaarheidsinterval van de vrouwelijke patiënten.
Aangezien de overlevingsgegevens op basis van het regressiemodel van Liou et al. in beide armen op eenzelfde manier doorwerken – waarbij de overleving bij ELX/TEZ/IVA op basis van hetzelfde regressiemodel gegenereerd wordt, ziet het Zorginstituut de verschillen in overleving niet als een groot issue. Het relatieve verschil tussen de armen blijft hierdoor namelijk waarschijnlijk beperkt.

Tabel 35: Vergelijking van de overleving in het model en de resultaten van Keogh et al.

Overlevingspunt	Model – leeftijd (jaar)	Keogh et al.[20] – non-F508del, leeftijd (jaar)
75% van de patiënten in leven	~31,5	Mannen: 29,1 (24,4 – 33,8) Vrouwen: 26,3 (22,7 – 29,8) Gewogen gemiddelde: 27,6
Mediane overleving	~39	Mannen: 43,3 (36,2 – 50,4) Vrouwen: 38,4 (31,8 – 45,0) Gewogen gemiddelde: 40,7
25% van de patiënten in leven	~46	Mannen: 57,6 (48,2 – 67,0) Vrouwen: 51,6 (43,3 – 59,9) Gewogen gemiddelde: 54,4

Het Zorginstituut gaat akkoord met de aangeleverde informatie omtrent de externe validatie.

3.4 Analyses

3.4.1 Base case analyse

De registratiehouder heeft met behulp van het model de levensjaren, QALY's en kosten over een levenslange tijdshorizon berekend voor een situatie waarin ELX/TEZ/IVA gebruikt wordt en voor een situatie waarin best ondersteunende zorg gebruikt wordt.

Bij het bepalen van de kosteneffectiviteit worden de kosten en effecten van ELX/TEZ/IVA vergeleken met best ondersteunende zorg. Het verschil in kosten wordt gedeeld door het verschil in QALYs. Deze ratio wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) genoemd. Op basis van de ziektelast wordt bepaald welke referentiewaarde van toepassing is[86] en daarmee wat de maximale hoogte van de ICER mag zijn. Indien de ICER onder de geldende referentiewaarde valt, kan geconcludeerd worden dat de behandeling waarschijnlijk kosteneffectief is. Indien de ICER boven de geldende referentiewaarde valt, is er een prijskorting nodig.

Naast de ICER worden de uitkomsten uitgedrukt in de *net monetary benefit* (NMB). De NMB is een vermenigvuldiging van de QALY's van een behandeling met de geldende referentiewaarde (om de gezondheidseffecten om te zetten in een geldbedrag), waar vervolgens de kosten van afgehaald worden. Indien de NMB een negatieve waarde heeft, is de behandeling niet kosteneffectief. Hoe hoger de NMB, des te kosteneffectiever de behandeling is.

Alle resultaten worden gebaseerd op de probabilistische analyse.

3.4.2 Probabilistische analyse

Het doel van een probabilistische analyse is het schatten van de impact van alle parameteronzekerheid tezamen op de uitkomsten van het model. Dit wordt gedaan door alle onzekere inputparameters tegelijkertijd te variëren en aan de hand van Monte Carlo simulatie een groot aantal schattingen te maken van de incrementele effecten en kosten. Indien de standaardfout van parameters beschikbaar is, is dit gebruikt voor de *range* waarbinnen de parameters gevarieerd worden. Bij de overige parameters is er uitgegaan van ±20% van de gemiddelde waarde.

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters die onzeker zijn, zijn opgenomen in de probabilistische analyse. Een overzicht hiervan is te vinden in **Bijlage C**. Er is geen rekening gehouden met een correlatie tussen parameters.

Voor de probabilistische analyse heeft de registratiehouder 1.000 simulaties gerund.

Het Zorginstituut had opgemerkt op dat niet alle parameters waren opgenomen in de PSA. Zo ontbraken bijvoorbeeld de volgende parameters:

- Therapietrouw;
- De coëfficiënten van het regressiemodel van Liou et al.;
- De kans op stoppen met de behandeling;
- Achtergrondsterfte

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om alle onzekere parameters op te nemen in de PSA. Indien er redenen zijn op bepaalde parameters niet in de PSA op te nemen, dan moet hier een goede onderbouwing voor aangeleverd worden. In reactie hierop heeft de registratiehouder aangegeven dat alle onzekere parameters zijn opgenomen in de PSA.

3.4.3 Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

Met behulp van een deterministische onzekerheidsanalyse wordt de invloed van parameteronzekerheid op de resultaten inzichtelijk gemaakt. De simpelste vorm is de univariate analyse waarin de waarde van één enkele parameter wordt gevarieerd binnen een *range* (op basis van de standaardfout) en de rest van de parameters constant wordt gehouden. De registratiehouder heeft dit uitgevoerd voor alle parameters die onzeker zijn. De parameters en de daarbij gebruikte ranges komen niet overeen met wat er in de probabilistische analyse is toegepast (zie **Bijlage E**).

3.4.4 Scenarioanalyses

Door middel van scenarioanalyses wordt de invloed van methodologische keuzes en van belangrijke aannames in kaart gebracht. **Tabel 36** vermeldt welke scenarioanalyses de registratiehouders heeft uitgevoerd. Hierin zijn ook de scenario's opgenomen die bij de herindiening zijn toegevoegd (aangegeven met † in de linker kolom).

Tabel 36: Overzicht scenarioanalyses

	Onderdeel	Keuze/waarde in basecase analyse	Keuze/waarde in scenarioanalyse
1a.	Discontering	Kosten: 3,0% Effecten: 1,5%	Kosten: 0% Effecten: 0%
1b			Oude KE-richtlijn: Kosten: 4,0% Effecten: 1,5%
2a.	Perspectief	Maatschappelijk	Gezondheidszorg*
2b.			Maatschappelijk exl. niet-gerelateerde toekomstige medische kosten
3.	Tijdshorizon	Levenslang	Duur klinische studie
			De helft van geëxtrapoleerde tijdshorizon
			Lengte tijdshorizon vanaf leeftijd 6 jaar
4.	Distributie onderliggende overleving	Weibull	Gompertz
5.	Gebruik van andere overlevingsdata	VK	Iers
6a	Andere coëfficiënten voor voorspelling moraliteit/overleving	Liou et al. – logistische model (cohort 2011-2015)	Coëfficiënten met de B. cepacia coëfficiënt op 0
6b.			Coëfficiënten pancreasinsufficiëntie en S.aureus op 0
6c.			Liou et al. logistische regressie coëfficiënten op basis van het 2005-2010 cohort
6d.			Liou et al. cox proportional hazards model coëfficiënten op basis van het 1993-1998 cohort.
7a.	Behandeleffect lange termijn: reductie van afname in de ppFEV1	90% reductie	100% reductie
7b.			87,5% reductie
7c.†			80% reductie
			Aflopend behandeleffect op reductie van afname ppFEV1
8a.	Utiliteiten o.b.v.: CFQ-R-8D op basis van TRAFFIC/TRANSPORT”	ppFEV1 ≥70%): 0,74 ppFEV1 40%-70%: 0,70 ppFEV <40%: 0,54	ppFEV1 ≥70%): 0,867 ppFEV1 40%-70%: 0,812 ppFEV <40%: 0,762
8b.	Utiliteiten o.b.v.:		ppFEV1 ≥70%): 0,935

	EQ-5D op basis van TRAFFIC/TRANSPORT		ppFEV1 40%-70%: 0,903 ppFEV <40%: 0,854
8c.	Utiliteiten o.b.v.: CFQ-R-8D op basis van EVOLVE		ppFEV1 ≥70%): 0,847 ppFEV1 40%-70%: 0,817 ppFEV <40%: 0,767
8d.	Utiliteiten o.b.v.: SF-6D op basis van EVOLVE		ppFEV1 ≥70%): 0,834 ppFEV1 40%-70%: 0,810 ppFEV <40%: 0,766
8e.	Utiliteiten o.b.v.: Tappendan et al. (2013)		ppFEV1 ≥70%): 0,82 ppFEV1 40%-70%: 0,79 ppFEV <40%: 0,71
8f.	Utiliteiten o.b.v. Tappendan et al. (2023)		ppFEV1 ≥70%): 0,864 ppFEV1 40%-70%: 0,81 ppFEV <40%: 0,641
8g. †	Utiliteiten o.b.v. Mlcoch et al. (2025)[58]		>70% = 0,852 40–69% = 0,823 <40% = 0,747
8h. †	Utiliteiten o.b.v. Altabee et al. (2024)[55]		>70% = 0,76 40–69% = 0,74 <40% = 0,73
8i. †	Utiliteiten o.b.v. Mukuria et al. (2024)[54]		>70% = 0,920 40–69% = 0,908 <40% = 0,900
9a	Inclusie van disutiliteiten voor bijwerkingen	Geen disutiliteiten voor bijwerkingen	0,1 per bijwerking voor 30 dagen
9b			0,5 per bijwerking voor 30 dagen
10a. †	Alternatieve behandeling-specifieke utiliteitsverhoging	0,00	0,04
10b.			0,12
10c.			0,0528
11.	Ziektemanagementkosten tijdens de additionele overleving	Inclusie	Exclusie
12a.	Ziektemanagementkosten: verlaging zorggebruik door CFRT-modulatoren	81% verlaging op intramurale en 22,5% farmacotherapie en kosten	Geen verlaging
12b.			81% op intramurale kosten
12c.			22,5% op alleen farmacotherapie
13a. †	Therapietrouw	Therapietrouw op basis van studie 124: 98,3%.	Therapietrouw gebaseerd op verschillende retrospectieve studies: 88%
13b.			Therapietrouw van 80% na de studieperiode
14.	Zorggebruik	O.b.v. VK *cost-off illness study*	O.b.v. inschatting Nederlandse klinische expert

15.	Verloop patent	Geen prijsreductie	Inclusie van een prijsreductie voor de CFTR-modulatoren na verlies van exclusiviteit
16.	Utiliteiten van mantelzorgers	Geen utiliteiten voor mantelzorgers	Utiliteiten van 0,0385 voor ELX/TEZ/IVA
17a. †	Acute toename ppFEV1 bij kinderen 2-5 jaar oud	Acute toename 7,2%	Exclusie acute toename
17b. †			Acute toename +9,2%
18a. †	Langetermijnafname ppFEV1 6-9: -1,12 9-13: -2,39 13-18: -2,34 18-25: -1,92 25+: -1,45		Sawicki et al.[29]: 6-9: -1,32 9-13: -1,32 13-18: -2,37 18-25: -2,52 25+: -1,86
18b. †			Sawicki et al. – F/RF (excl. R117H)[29]: 6-9: -0,80 9-13: -0,80 13-18: -0,57 18-25: -1,85 25+: -1,06
18c. †			Wagener et al – F/F[30]: 6-9: -2,03 9-13: -2,03 13-18: -1,91 18-25: -2,12 25+: -1,40
18d. †			Harun et al.[31] 6-9: -0,77 9-13: -2,56 13-18: -2,23 18-25: -1,51 25+: -1,18
19. †	Behandeling na longtransplantatie	Geen gebruik van ELX/TEZ/IVA na longtransplantatie	40% krijgt ELX/TEZ/IVA na longtransplantatie
20. †	Moment van longtransplantatie	ppFEV1<30%	ppFEV1<50%
21a. †	Verhoging gekalibreerde rate ratio longaanvallen +25%	0,186	=0,234
21b. †	Verhoging gekalibreerde rate ratio longaanvallen +50%		=0,279
22. †	Alternatieve sterftekansen na longtransplantatie	Eerste jaar: 14,2% Vervolgjaren: 5,4%	Eerste jaar: 16% Vervolgjaren: 4,0%
23.	ppFEV1 op basis van Nederlandse CF-populatie	ppFEV1=69,8%	ppFEV1=86,5%

*Bij dit scenario zijn ook de indirecte kosten in gewonnen levensjaren weggelaten.

† Scenario toegevoegd bij herindiening.

Bij de herindiening ontbreken de volgende scenarioanalyses:

- Alternatieve periode voorkomen achteruitgang ppFEV1 (zie paragraaf 3.2.3.2). De registratiehouder geeft aan dat hier structurele modelaanpassingen voor nodig zijn.
- Kortere periode voorkomen longaanvallen (zie paragraaf 3.2.3.2).
- Gegevens van de meta-analyse van Harun et al. voor het modelleren van de achteruitgang van de ppFEV1, waarbij wordt aangenomen dat dit na de leeftijd van 30 jaar blijft doorlopen.

3.4.5 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid (en daarmee 'imperfecte informatie') in het farmaco-economische model. Deze onzekerheid kan gevolgen hebben voor het vergoedingsbesluit wat op basis van de uitkomsten van het model genomen gaat worden. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALY's verloren gaan en/of dat een niet-kosteneffectieve behandeling toch wordt vergoed. Met Value Of Information (VOI) analyses kan inzicht verkregen worden in de invloed van onzekerheid op de besluitvorming. De probabilistische analyse (zie **paragraaf 3.5.2**) vormt de basis hiervan.

De *Expected Value of Perfect Information* (EVPI) kan worden gebruikt als een risicomaat die de kans op, en consequenties van, een verkeerd besluit combineert. De EVPI is gelijk aan de verwachte totale kosten van de onzekerheid gerelateerd aan het nemen van een beslissing met het voorliggende imperfecte bewijs, op basis van mogelijk gezondheidsverlies en niet-kosteneffectieve zorg. Bij een lage EVPI is het risico beperkt en lijkt het acceptabel om op basis van het voorliggende bewijs een beslissing te nemen. De EVPPI laat de invloed van individuele parameters of een groep parameters zien op de consequenties van de totale beslisonzekerheid. De EVPI en EVPPI worden zowel per patiënt als voor de gehele patiëntenpopulatie berekend.

4 Resultaten

Zoals beschreven in **paragraaf 3.2.7.1**, heeft de registratiehouder twee base case analyses aangeleverd. Het Zorginstituut rapporteert in deze paragraaf hoofdzakelijk de resultaten van de base case waarin geen utiliteitsverhoging is toegepast. De andere base case is als scenario opgenomen in **paragraaf 4.6.2**.

4.1 Ziektelast

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is de ziektelast berekend voor de patiëntengroep in de huidige situatie (zie **tabel 37**). Omdat de ziektelast boven de 0,70 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze beoordeling.

De registratiehouder is uitgegaan van de gemodelleerde populatie van 30,9 jaar. Dit is afgerond naar 31 jaar en een percentage vrouwen van 54%.

Tabel 37: Berekening ziektelast

Resterende QALYs met standaardbehandeling	12,5
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	45,4
Absoluut QALY-verlies (*fair innings*)	32,9
Proportional shortfall	**0,72**

4.2 Totale en incrementele effecten

Behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteert in een winst van 8,8 levensjaren en 7,2 QALYs ten opzichte van behandeling met best ondersteunende zorg (zie **tabel 38**).

Tabel 38: Totale en incrementele effecten (probabilistisch, met 1,5% discontering)

	ELX/TEZ/IVA	Best ondersteunende zorg	Verschil
Levensjaren	23,7 (4,8 – 35,0)	14,9 (2,5 – 29,0)	8,8 (2,2 – 14,0)
QALYs	17,3 (3,2 – 29,6)	10,1 (1,7 – 20,5)	7,2 (1,4 – 23,4)
Gemiddelde leeftijd van overlijden	60,9 (22,5 – 83,9)	42,9 (18,1 – 70,1)	18,0 (4,2 – 28,7)
Voorspelde overleving (mediaan)	62,2 (21,4 – 86,8)	42,6 (17,5 – 72,6)	19,5 (3,7 – 35,1)
Gemiddelde verandering in ppFEV1	0,5% (-12,7% – 6,9%)	-23,0% (-43,0% – -3,9%)	23,5% (7,2% – 44,0%)
Aantal PEx	4,5 (0,2 – 22,4)	19,8 (1,8 – 54,7)	-15,4 (-48,6 – 0,9)
Jaarlijkse PEx rate (Per patient-year)	0,13 (0,03 – 0,62)	1,03 (0,56 – 1,62)	-0,90 (-1,51 – -0,40)
% die longtransplantatie ondergaan	1,2% (0,0% – 6,3%)	11,2% (0,1% – 33,3%)	-10,1% (-30,4% – -0,1%)

4.3 Totale en incrementele kosten

Tabel 39 toont de kosten voor behandeling met ELX/TEZ/IVA, de kosten voor best ondersteunende zorg en het verschil in kosten weergeven. Het verschil in kosten wordt met name gedreven door kosten voor ELX/TEZ/IVA.
De totale geneesmiddelkosten van ELX/TEZ/IVA bedragen in totaal €2.808.366 per patiënt. De totale maatschappelijke kosten €3.139.148 bij ELX/TEZ/IVA en €518.730bij best ondersteunende zorg. Dit betekent dat het gebruik van ELX/TEZ/IVA resulteert in meerkosten van €2.620.418 per patiënt gedurende de resterende levensloop.

Tabel 39: Totale en incrementele kosten (probabilistisch, met discontering 3%)

Kostencategorie	ELX/TEZ/IVA	Best ondersteunende zorg	Verschil
CFTR modulator kosten	€2.808.366 (€631.632 – €4.017.942)	€0 (€0 – €0)	€2.808.366 (€631.632 – €4.017.942)
Niet-PEx gerelateerde zorgmanagementkosten	€175.834 (€29.073 – €304.532)	€253.810 (€28.464 – €564.801)	-€77.976 (-€301.033 – €21.020)
PEx gerelateerde kosten	€14.733 (€725 – €60.811)	€127.447 (€7.722 – €370.354)	-€112.714 (-€339.348 – -€5.331)
Longtransplantatiekosten	€1.222 (€0 – €6.135)	€16.275 (€127 – €51.058)	-€15.052 (-€45.628 – -€127)
Kosten voor bijwerkingen	€221 (€48 – €366)	€0 (€0 – €0)	€221 (€48 – €366)
Productiviteitskosten	€7.075 (€975 – €18.094)	€21.580 (€8.793 – €45.521)	-€14.505 (-€42.134 – €674)
Informele zorgkosten	€2.146 (€156 – €11.449)	€11.200 (€1.121 – €28.944)	-€9.054 (-€25.506 – -€391)
Reiskosten	€2.246 (€448 – €3.777)	€1.694 (€277 – €3.408)	€552 (-€81 – €1.221)
Toekomstige ongerelateerde medische kosten	€126.881 (€27.020 – €188.246)	€86.724 (€20.086 – €148.732)	€40.157 (€7.062 – €68.493)
Monitoringskosten	€423 (€176 – €630)	€0 (€0 – €0)	€423 (€176 – €630)
Additionele overleving: niet-PEx gerelateerde ziekte management kosten	€58.543 (€12.639 – €101.937)	€0 (€0 – €0)	€58.543 (€12.639 – €101.937)
Additionele overleving: PEx-gerelateerde kosten	€4.035 (€166 – €18.792)	€0 (€0 – €0)	€4.035 (€166 – €18.792)
Totale kosten	€3.139.148 (€706.063 – €4.504.517)	€518.730 (€71.442 – €1.136.778)	€2.620.418 (€632.542 – €3.611.960)

4.4 Kosteneffectiviteit

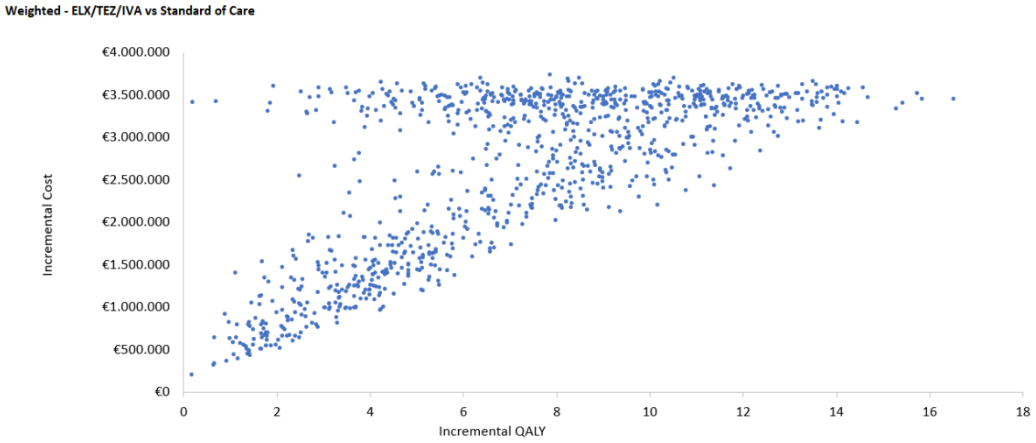
De ICER van de probabilistische base case analyse van de registratiehouder bedraagt €361.926 per gewonnen QALY (zie **tabel 40**). De kans dat ELX/TEZ/IVA bij de referentiewaarde van €80.000 kosteneffectief is, is 0%.

Op basis van de deterministische base case analyse bedraagt de ICER €319.794 per gewonnen QALY. Het relatief grote verschil tussen de probabilistische ICER en de deterministische ICER wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de manier waarop de overleving is gemodelleerd. Wanneer in een iteratie de overleving op basis van de Weibull distributie (de CF-overleving) hoger uitkomt dan de overleving van de gemiddelde Nederlandse bevolking, dan wordt de overlevingsschatting van de Nederlandse bevolking gebruikt. In de deterministische analyse is de CF-overleving altijd lager dan de overleving van de Nederlandse bevolking, wat niet bij alle iteraties in de PSA het geval is. Hierdoor zijn de gemiddelde levensjaren van de ELX/TEZ/IVA-arm verschillend tussen deterministische en probabilistische analyses. Het Zorginstituut vindt wat er in de PSA gebeurt niet on-plausibel en blijft daarom uitgaan van de ICER op basis van de probabilistische analyse.

Tabel 40: De ICER en NMB op basis van de probabilistische analyse

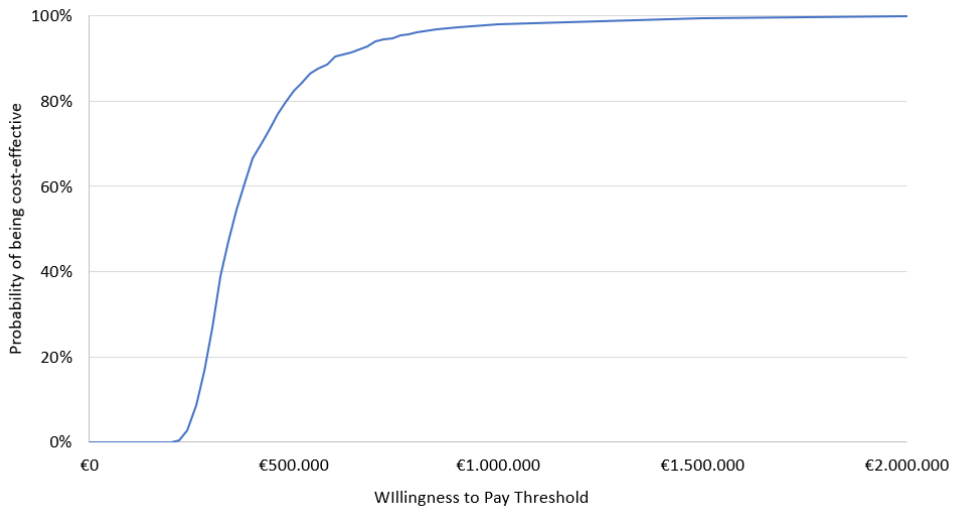
Incrementele kosten per gewonnen QALY	€361.926
Net monetary benefit ELX/TEZ/IVA	-€2.041.202

In **figuur 7 en 8** zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven. De CE-plane laat zien dat er veel spreiding is, met name in de incrementele effecten. Alle iteraties vallen in het noordoostelijke kwadrant. In de CEAC is te zien dat bij de geldende referentiewaarde van €80.000 de kans dat ELX/TEZ/IVA kosteneffectief is 0% is. Het Zorginstituut merkt op dat er aanzienlijk meer spreiding in de resultaten te zien is dan bij de initiële indiening. De registratiehouder wordt verzocht toe te lichten door welke wijzigingen dit wordt veroorzaakt.



Figuur 7: CE-plane van de probabilistische analyse

Figuur 8: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



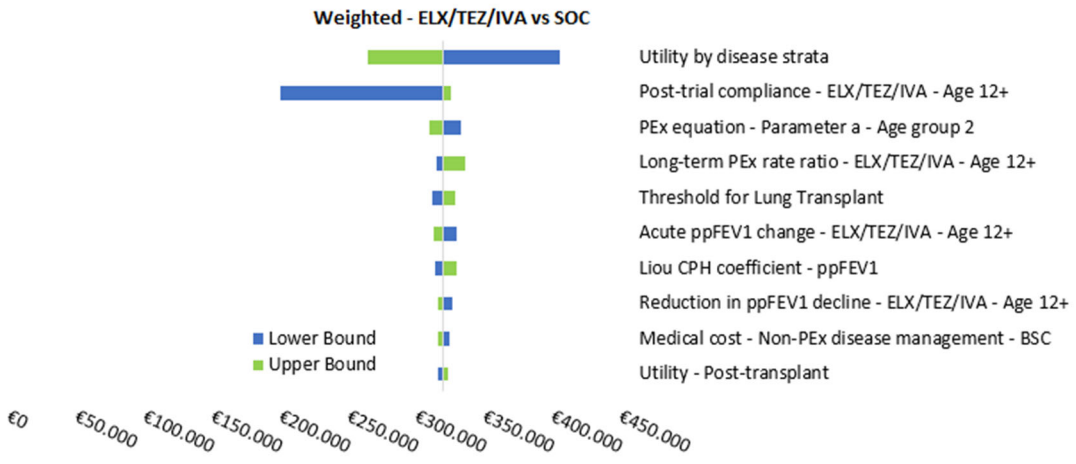
4.5 Benodigde prijskorting

Aangezien de (probabilistische) ICER per gewonnen QALY van de base case analyse boven de geldende referentiewaarde ligt, is er een prijskorting nodig om te concluderen dat ELX/TEZ/IVA voor de behandeling van patiënten met CF van 2 jaar en ouder zonder een F508del mutatie met minstens één niet klasse I mutatie in het CFTR-gen waarvoor nog geen CFTR-modulator beschikbaar is gemiddeld kosteneffectief is. Op basis van de probabilistische ICER van de huidige base case analyse dient de prijs van ELX/TEZ/IVA en IVA met tenminste 73% te dalen om gemiddeld onder de geldende referentiewaarde te komen. Deze geldt voor de combinatie van ELX/TEZ/IVA met IVA. Ter info: op basis van de deterministische ICER komt de prijskorting ook op 73%.

4.6 Onzekerheidsanalyses

4.6.1 Deterministische onzekerheidsanalyse

In **figuur 9** zijn de resultaten weergegeven van de 10 variabelen die de meeste invloed hebben op de ICER. De therapietrouw na 24 weken (wat impact heeft op de kosten van ELX/TEZ/IVA) en de utiliteiten per gezondheidstoestand hebben de meeste impact op de ICER.



Figuur 9: Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse

4.6.2 *Scenarioanalyses*

Tabel 41 vermeldt een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses. In verband met de tijd die nodig is om een PSA te draaien (>24 uur per analyse) heeft de registratiehouder – na afstemming met het Zorginstituut - de resultaten van de scenarioanalyses vooralsnog gebaseerd op deterministische analyses.
De ICER's van de scenarioanalyses dienen dus vergeleken te worden met de deterministische base case analyse waarvan de ICER **€319.794** per gewonnen QALY bedraagt.

Het Zorginstituut merkt op dat de meeste scenario's waarin andere bronnen voor de utiliteiten worden gehanteerd, beperkt impact hebben op de ICER. Echter, scenario 8e laat wel een daling van 10,8% zien. In de deterministische gevoeligheidsanalyses is te zien dat de utiliteiten de meeste impact op de hoogte van de ICER hebben.

Het Zorginstituut vindt het opmerkelijk dat het scenario waarin de voorkomen achteruitgang van de ppFEV1 is aangepast van 90% naar 80% weinig impact heeft op de ICER (namelijk +4,65%). De registratiehouder heeft dit niet nader toegelicht.

De behandelingspecifieke verhoging van de utiliteiten heeft veel impact op de ICER: het toevoegen hiervan resulteert in een ICER van €280.759 (-12,2%t.o.v. de base case). Ook sommige scenario's met alternatieve utiliteiten hebben veel impact op de ICER. Deze scenario's laten tevens niet-intuïtieve resultaten zien. De registratiehouder heeft toegelicht wat hier de oorzaak van is. Deze toelichting staat onder **tabel 41** uitgewerkt.

Tabel 41: Resultaten scenarioanalyses

#	Scenario	Gewogen ICER	Verschil t.o.v. base case (%)
	Basisanalyse	€ 319.794	-
1	Alternatieve mortaliteitsdistributie (Gompertz) voor extrapoleren van CF registerdata uit het VK	€ 318.036	-0,55%
2	Gebruik van Ierse CF mortaliteitsdata	€ 314.110	-1,78%
3	Coëfficiënten met de B. cepacia coëfficiënt op 0	€ 319.794	0%
4	Saurus and pacreasinsufficiency = 0 >> 20 scen	€ 319.794	0%
5	Liou et al. logistische regressie coëfficiënten op basis van het 2005-2010 cohort	€ 319.509	-0,09%
6	Liou et al. logistische regressie coëfficiënten op basis van het 1993-1998 cohort	€ 336.713	5,29%
7	**Alternatief behandeleffect op reductie van de afname in ppFEV1**		
a.	Alternatief behandeleffect van 100% op reductie van de afname in ppFEV1 door CFTR-modulatoren	€ 309.284	-3,29%
b.	Alternatief behandeleffect van 87% op reductie van de afname in ppFEV1 door CFTR-modulatoren	€ 323.509	1,16%
c.	Aflopend behandeleffect op de reductie van de afname in ppFEV1 door CFTR-modulatoren	€ 318.932	-0,27%
d.	Alternatief behandeleffect van 80% op reductie van de afname in ppFEV1 door CFTR-modulatoren	€ 336.447	5,21%
8	**Alternatieve utiliteiten**		

a.	CFQ-R-8D op basis van TRAFFIC/TRANSPORT	€ 277.854	-13,11%
b.	EQ-5D op basis van TRAFFIC/TRANSPORT	€ 257.392	-19,51%
c.	CFQ-R-8D op basis van EVOLVE	€ 285.128	-10,84%
d.	SF-6D op basis van EVOLVE	€ 290.216	-9,25%
e.	Tappendan 2013	€ 293.062	-8,36%
f.	Tappendan 2023	€ 272.517	-14,78%
g.	Mlcoch et al. 2025	€ 281.951	-11,83%
h.	Altabee et al. 2024	€ 322.281	0,78%
i.	Mukuria et al. 2024	€ 264.050	-17,43%
9	**Inclusie van disutiliteiten voor bijwerkingen**		
a.	0,1 per bijwerking voor 30 dagen	€ 317.215	-0,81%
b.	0,5 per bijwerking voor 30 dagen	€ 304.536	-4,77%
10	**Alternatieve behandeling-specifieke utiliteitsverhoging**		
a.	ELX/TEZ/IVA (0,04)	€ 289.320	-9,53%
b.	ELX/TEZ/IVA (0,12)	€ 243.008	-24,01%
c.	ELX/TEZ/IVA (0,0528)	€ 280.759	-12,21%
11	**Exclusie van de kostenverlaging voor zorggebruik door CFTR-modulatoren**		
a.	Op zowel intramurale als BSC farmacotherapie kosten	€ 326.186	2,00%
b.	Op alleen intramurale kosten	€ 322.101	0,72%
c.	Op alleen BSC farmacotherapie kosten	€ 323.878	1,28%
12	Therapietrouw van 80% na de studieperiode	€ 260.157	-18,65%
13	Therapietrouw volgens Nederlandse praktijk	€ 286.212	-10,50%
14	Zorggebruik volgens de Nederlandse praktijk	€ 319.994	0,06%
15	Inclusie van utiliteit voor mantelzorgers ELX/TEZ/IVA (0,0385)	€ 316.921	-0,90%
16	Geen discontering	€ 382.246	19,52%
17	Discontering volgens de Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg uit 2016	€ 271.140	-15,21%
18	Gezondheidsperspectief zonder indirecte kosten in gewonnen levensjaren.	€ 316.728	-0,96%
19	Niet meenemen van niet-gerelateerde toekomstige medische kosten	€ 314.756	-1,58%
20	**Alternatieve tijdshorizon**		
a	vanaf 6 jaar	€ 317.447	-0,73%
b	halverwege de tijdshorizon	€ 375.329	17,37%
c	gedurende de klinische studie	€ 4.231.029	1.223,05%

21	**Variatie in de acute toename in ppFEV1 bij kinderen van 2-5 jaar**		
a.	Exclusie van de acute toename in ppFEV1 bij kinderen van 2 – 5 jaar	€ 320.896	0,34%
b.	Acute toename van +9,2% (in plaats van +7,2%) bij kinderen van 2 – 5 jaar	€ 319.563	-0,07%
22.	**Variatie in de langetermijnafname van ppFEV1**		
a.	Sawicki et al. (2022) – F/F populatie	€ 307.975	-3,70%
b.	Sawicki et al. (2022) – F/RF populatie (excl. R117H)	€ 362.706	13,42%
c.	Wagener et al. (2018) – F/F populatie	€ 319.017	-0,24%
d.	Harun et al. (2016)	€ 334.625	4,64%
23.	Long transplantatie	€ 320.002	0,07%
24.	Patiënten met een ppFEV1 < 50 komen in aanmerking voor een longtransplantatie (in plaats van < 30)	€ 321.612	0,57%
25.	**Alternatieve PEx rate ratio na studieperiode**		
a.	25% verhoging van de PEx rate ratio van de base case (0,2325)	€ 321.867	0,65%
b.	50% verhoging van de PEx rate ratio van de base case (0,279)	€ 324.705	1,54%
26.	Alternatieve sterftekansen na longtransplantatie	€ 324.042	1,33%
27.	Includeren van een lagere prijs na patentverlies	€ 168.264	-47,38%
28.	ppFEV1 op basis van Nederlandse CF-populatie	€ 330.815	3,45%

Toelichting resultaten scenario's met alternatieve utiliteiten
De registratiehouder heeft in deze toelichting het scenario met waardes gebaseerd op Mukuria et al. is hierbij als voorbeeld genomen ((0,920 voor milde, 0,908 voor matige, en 0,900 voor ernstige CF). In de base case analyse zijn de utiliteiten 0,74 voor milde, 0,70 voor matige, en 0,54 voor ernstige CF.
In **tabel 42** staan de levensjaren (zonder discontering) per gezondheidstoestand weergegeven. In de rijen daaronder de QALYs van de base case analyse en van het scenario met alternatieve utiliteiten. Hierin is te zien dat ondanks dat het kleine relatieve verschil tussen de utiliteiten per gezondheidstoestand in het scenario, het scenario een hogere QALY-winst heeft dan de base case. Dit wordt grotendeels behaald in de milde gezondheidstoestand, waarbij in het scenario een relatief hoge utiliteit geldt t.o.v. de base case: 0,92 t.o.v. 0,74. De meeste levensjaren worden gewonnen in die gezondheidstoestand, waardoor dit een grote impact heeft op de ICER.

Tabel 42: Aantal levensjaren (zonder discontering) per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand	Gemiddeld aantal levensjaren zonder discontering		
	Best ondersteunende zorg	ELX/TEZ/IVA	Verschil
Mild	4,05	24,74	20,69
Matig	7,38	10,33	2,95
Ernstig	4,15	0,28	-3,87

	Gemiddeld aantal QALYs in de base case zonder discontering		
Mild	3,0	18,3	15,3
Matig	5,2	7,2	2,1
Ernstig	2,2	0,2	-2,1
Totaal	10,4	25,7	15,3
	Gemiddeld aantal QALYs in scenario met toepassing alternatieve utiliteiten o.b.v. Mukuria et al, zonder discontering		
	BSC	ELX/TEZ/IVA	Incrementeel
Mild	3,7	22,8	19,0
Matig	6,7	9,4	2,7
Ernstig	3,7	0,3	-3,5
Totaal	14,2	32,4	18,2

4.6.3 *Value Of Information (VOI) analyse*

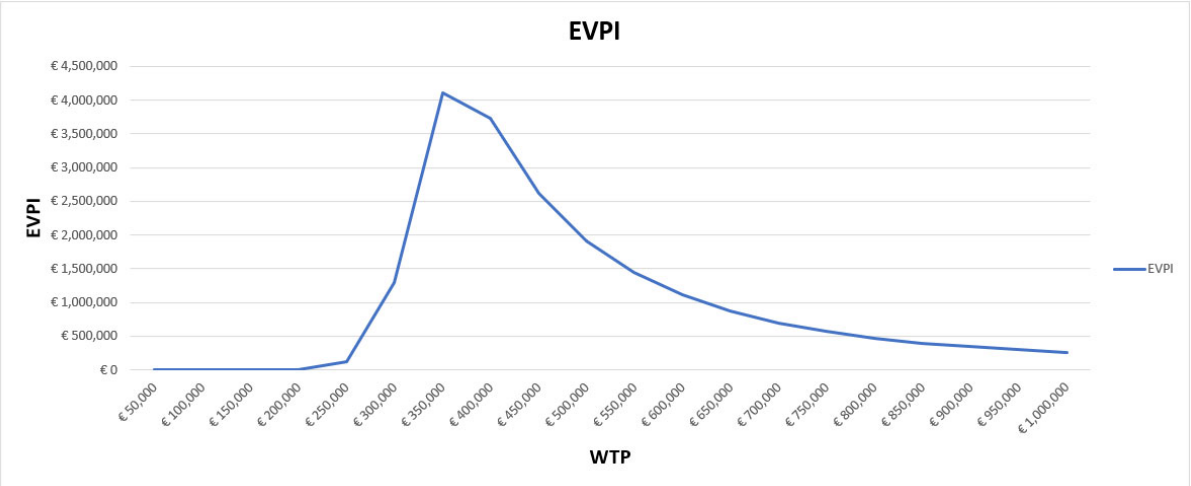
De registratiehouder geeft aan dat de EVPPI-analyse voor alle onderzochte parameters een waarde van 0 aangeeft. Bij een drempelwaarde van €80.000 is er geen beslisonzekerheid. De registratiehouder concludeert hieruit dat aanvullend onderzoek niet noodzakelijk is om de besluitvorming te ondersteunen.

Discussie Zorginstituut bij initiële beoordeling

Het Zorginstituut merkte op dat bij het hanteren van hogere drempelwaarde of een lagere prijs van ELX/TEZ/IVA er echter wél sprake zal zijn van beslisonzekerheid. De registratiehouder heeft een EVPI-curve toegevoegd waarin te zien is dat dit bij een hogere drempelwaarde het geval is. Het Zorginstituut concludeerde dat de VOI-analyse niet is uitgevoerd zoals van de registratiehouder is gevraagd. Zo had bijvoorbeeld ook de populatie-EVPI berekend moeten worden. De registratiehouder is hier niet op ingegaan.

Aanpassingen herbeoordeling

De registratiehouder heeft geen wijzigingen gedaan in de VOI-analyses. Bovenstaande kritiekpunten gelden dan ook nog steeds.



Figuur 10: EVPI-curve

5 Discussie en conclusie

Voor de verschillende aspecten van de farmaco-economische analyse (modelstructuur, analysetechniek, inputgegevens, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs.

Een belangrijk discussiepunt betreft de verhoging van de basisutiliteiten bij gebruik van ELX/TEZ/IVA. De registratiehouder heeft daarom twee base cases aangeleverd: een base case met deze utiliteitsverhoging en een base case zonder deze utiliteitsverhoging. Voor de basiswaardes van de utiliteiten (3 categorieën van ppFEV1) heeft de registratiehouder waardes uit de literatuur gekozen. Dit betreft EQ-5D-data van een andere subpopulatie CF-patiënten die geen ELX/TEZ/IVA gebruikten. De registratiehouder is van mening dat een verhoging van de utiliteiten bij gebruik van ELX/TEZ/IVA gerechtvaardigd is, omdat ELX/TEZ/IVA niet enkel effect heeft op de longfunctie, maar ook op andere aspecten van de ziekte. De verhoging van de utiliteiten door ELX/TEZ/IVA in één van de twee base cases wordt gebaseerd op een ziektespecifieke CFQ-R vragenlijst. De CFQ-R(-8D) (ziektespecifiek) en de EQ-5D (generiek) meten, ook als je kijkt naar de domeinen/items, niet hetzelfde construct. Bovendien verschilt de range van utiliteitscores tussen de twee instrumenten (de CFQ van 0,236 tot 1,0 en de EQ-5D van 0,0 tot 1,0). Het combineren van EQ-5D gebaseerde utiliteiten voor de gezondheidstoestanden met CFQ-R-8D gebaseerde utiliteiten voor het behandelingseffect, is daarom methodologisch niet juist. Het Zorginstituut gaat hier dan ook niet mee akkoord en hanteert in dit rapport de base case zonder de utiliteitsverhoging als uitgangpunt. Het Zorginstituut vindt dat alleen deze base case bruikbaar is voor de besluitvorming.

Een ander belangrijk kritiekpunten bij deze herbeoordeling is als volgt: de registratiehouder neemt aan dat ELX/TEZ/IVA over de hele levensloop (zo lang de behandeling wordt voortgezet) resulteert in een constante verlaging van de langetermijnachteruitgang van de ppFEV1 en in het voorkomen van longaanvallen. Er zijn scenarioanalyses toegevoegd waarin de mate van de verlaging is aangepast maar geen scenario’s waarin de duur is aangepast. Volgens de registratiehouder was het niet mogelijk om deze aannames over een kortere tijdshorizon toe te passen in het model. Hierdoor is de impact van de onzekerheid hieromtrent niet in kaart gebracht. Alle eerdere kritiekpunten zijn door de registratiehouder opgelost.

Eindconclusie
Het Zorginstituut concludeert dat deze FE-analyse van voldoende kwaliteit is voor de besluitvorming. De ICER die de kosteneffectiviteit het beste weergeeft bedraagt €361.926 per gewonnen QALY. Er is een prijskorting van ten minste 73% nodig om te zorgen dat de ICER onder de referentiewaarde van €80.000 komt.

6 Referenties

1. Zorginstituut Nederland (2025). Advies - nog geen vergoeding elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) voor de behandeling van zeldzame vormen van taaislijmziekte. from https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/10/31/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-nadere-voorwaarden.
2. EMA. SmPC Kaftrio 2025.
3. EMA (2025). Combination of cystic fibrosis medicines to treat patients with rare mutations. from https://www.ema.europa.eu/en/news/combination-cystic-fibrosis-medicines-treat-patients-rare-mutations.
4. Burgel PR, Girodon E, Sharma N, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis harbouring two CFTR Class I variants: real-world data from the French compassionate programme. EClinicalMedicine 2025; 88: 103476.
5. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. Lancet Respir Med 2024; 12: 888-900.
6. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. Eur Respir J 2024; 64.
7. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. J Cyst Fibros 2024; 23: 950-8.
8. Solomon. G.M, Linnemann. R.W, Rich. R, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Improves Clinical Outcomes in Individuals with CF Encoding N1303K CFTR 2023. Geraadpleegd op via.
9. Castellani C, Mondejar-Lopez P, Van Goor F, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis and Rare CFTR Variants: In Vitro Translation to a Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial and Real-World Study. Am J Respir Crit Care Med 2026; 212: 327-37.
10. Edwards SJ, Farrar BG, Ennis K, et al. Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, tezacaftor-ivacaftor and lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment (Winchester, England) 2025; 29: 1.
11. Zorginstituut Nederland (2020). GVS-advies tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose. from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/08/11/gvs-advies-tezacaftor-ivacaftor-symkevi-in-combinatie-met-ivacaftor-monopreparaat-kalydeco-bij-de-behandeling-van-cystische-fibrose.
12. Zorginstituut Nederland (2021). GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/29/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco.
13. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001; 153: 345-52.
14. Goss CH and Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax 2007; 62: 360-7.
15. Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2014; 18: 1-106.
16. Adler AI, Shine BS, Chamnan P, et al. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. Diabetes Care 2008; 31: 1789-94.
17. UK Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2008. 2009: pagina's. Geraadpleegd op via.
18. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, et al. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. Pharmacoeconomics 2013; 31: 663-75.
19. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. Trials 2007; 8: 16.

20. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, et al. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. J Cyst Fibros 2018; 17: 218-27.
21. Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, et al. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. Sci Rep 2020; 10: 6602.
22. Centraal Bureau voor de Statistiek (2023, 16-06-2023). Levensverwachting; geslacht, leeftijd (per jaar en periode van vijf jaren). Retrieved 21-06-2023, from https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37360ned/table?dl=6ED34.
23. Fleurence RL and Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics 2007; 25: 3-6.
24. Nederlandse CF registratie (2024). Jaarrapport 2023.
25. EMA. Kaftrio: EPAR. 2025: pagina's. Geraadpleegd op via.
26. Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11: 405-11.
27. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr 2007; 151: 134-9, 9 e1.
28. 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.
29. Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, et al. Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis Having a Residual Function Gene Mutation. Pulm Ther 2022; 8: 385-95.
30. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. J Cyst Fibros 2018; 17: 503-10.
31. Harun SN, Wainwright C, Klein K, et al. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2016; 20: 55-66.
32. Griese M, Tullis E, Chilvers M, et al. 170 Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from an open-label extension study. Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference 2022.
33. Griese M, Tullis E, Chilvers MA, et al. Long Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and At Least One F508del Allele: 144 Week Interim Results From an Open Label Extension Study. North American Cystic Fibrosis Conference, 2022.
34. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J, et al. Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Annual Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros 2023; 22: 402-6.
35. Vertex. ELX/TEZ/IVA Registry-Matched Rate of Change. Data on File REF-14703 2022.
36. Merlo C, Romdhani H, DerSakissian M, et al. EPS6.05 Clinical outcomes in concurrent elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) treated vs. ineligible cohorts in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) during COVID-19. Journal of Cystic Fibrosis 2024; 23S1: S34-S65.
37. Daines CL, Polineni D, Tullis E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3 Open-Label Extension Study. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211: 1901-14.
38. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208: 59-67.
39. Vertex. A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. Clinical Study Report (Study VX20-445-111; version 1.0). September 15. 2022.
40. Federatie Medisch Specialisten (2019). Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF). from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/indicatie_voor_long transplantatie_bij_cf.html.
41. Nederlandse Cystic Fibrose Stichting (datum niet gerapporteerd). CF registratie. from https://ncfs.nl/onderzoek-naar-taaislijmziekte/cf-registratie/.

42. Oppelaar LM, Luijk B, Heijerman HGM, et al. The prevalence of vascular and metabolic complications after lung transplant in people with cystic fibrosis in a Dutch cohort. Clinics (Sao Paulo) 2023; 78: 100274.
43. Goralski JL, Daines, C., Pittman, J., Rayment, J., Robinson, P., Thursfield, R., Stehling, F., Ratjen, F., Ahluwalia, N., Chu, C., Menon, P., Weinstock, T., & Mall, M. . Long-term safety and efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 48-week results of an open-label extension study. Journal of Cystic Fibrosis 2023.
44. Nederlandse CF Registratie. Jaarrapport 2023. Baarn, Nederland: Nederlandse Cystic Fibrose Stichting, 2024.
45. Vertex. A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. Clinical Study Report (Study VX21-445-125; version 1.0) November 7 2025.
46. Suthoff E, Bonafede M, Limone B, et al. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. J Med Econ 2016; 19: 845-51.
47. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365: 1663-72.
48. Giron RM, Pelaez A, Ibanez A, et al. Longitudinal Study of Therapeutic Adherence in a Cystic Fibrosis Unit: Identifying Potential Factors Associated with Medication Possession Ratio. Antibiotics (Basel) 2022; 11.
49. Stahl M, Roehmel, J., Eichinger, M., Doellinger, F., Nährlich, L., Kopp, M., Dittrich, A. M., Sommerburg, O., Ray, P., Maniktala, A., Duncan, M. E., Xu, T., Wu, P., Joshi, A., Mascia, M., Tian, S., Wielpütz, M., & Mall, M. (WS17.02 Long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in children aged 2 through 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F): a phase 2, open-label extension study. European Cystic Fibrosis Conference 2022.
50. Vertex. Clinical Study Protocol. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation (Study VX21-445-124) Version 1.0; October 6 2023.
51. Acaster S, Mukuria C, Rowen D, et al. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-8 Dimensions: Estimating Utilities From the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. Value Health 2023; 26: 567-78.
52. Acaster S, Pinder B, Mukuria C, et al. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. Health Qual Life Outcomes 2015; 13: 33.
53. Zorginstituut Nederland (2024). Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidzorg - herziene versie 2024. from https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/01/16/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg.
54. Mukuria C, Rowen D, Acaster S, et al. Psychometric performance of the CFQ-R-8D compared to the EQ-5D-3L and SF-6D in people with cystic fibrosis. J Patient Rep Outcomes 2024; 8: 24.
55. Altabee R, Carr SB, Abbott J, et al. Evaluating the correspondence between the EQ-5D-5L and disease severity and quality of life in adults and adolescents with cystic fibrosis. Respir Med Res 2024; 86: 101137.
56. Tappenden P, Navega Biz A, Hernández Alava M, et al. A model-based economic analysis of the CFHealthHub intervention to support adherence to inhaled medications for people with cystic fibrosis in the UK. Int J Technol Assess Health Care 2023; 39: e6.
57. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, et al. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. Health Technol Assess 2013; 17: v-xvii, 1-181.
58. Mlcoch T, Decker B, Tuzil J, et al. Life With Cystic Fibrosis: The Socioeconomic Impact on Patients and Their Caregivers. Value Health Reg Issues 2025; 47: 101085.
59. Vertex. CFQ-R-8D treatment-specific utility increment for ELX/TEZ/IVA (F/MF). Data on File REF-19105 2023.

60. group Ks, van Gemert JP, Luijk B, et al. Evaluation of Elexacafor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy after lung transplantation in Cystic Fibrosis: The Dutch National KOALA study. JHLT Open 2025; 7: 100210.
61. Solem CT, Vera-Llonch M, Tai M, et al. PRS40 Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Presented at the 21st Annual Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Washington DC, 21-25 May 2016
62. Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2014; 18.
63. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. Thorax 2001; 56: 218-22.
64. Daly C, Ruane P, O'Reilly K, et al. Caregiver burden in cystic fibrosis: a systematic literature review. Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2022; 16: 17534666221086416.
65. Sawicki GS, Sellers DE and Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. Journal of cystic fibrosis 2009; 8: 91-6.
66. Suthoff E, Mainz JG, Cox DW, et al. Caregiver burden due to pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. The Journal of Pediatrics 2019; 215: 164-71. e2.
67. Van Brunt K, Gwaltney C, Kaley D, et al. 285 Impact of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor in people with cystic fibrosis and caregivers in the United States: A qualitative study. Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference
68. Vertex. Interim Clinical Study Report Protocol VX20-CFD-004. 2022.
69. Thia L, Thursfield R, Lee T, et al. P118 Real-world impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on quality of life of children with cystic fibrosis aged 6–11 years and primary caregivers in the UK: MAGNIFY, a prospective, observational, non-interventional study. Journal of Cystic Fibrosis 2023; 22: S100.
70. CBS (2024). Jaarmutatie consumentenprijsindex; vanaf 1963. from https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/70936ned.
71. Vertex. Burden of Illness Among F508Del Homozygous Patients in the UK. Data on File 2015.
72. Feng LB, Grosse SD, Green RF, et al. Precision medicine in action: the impact of Ivacaftor on cystic fibrosis–related hospitalizations. Health Affairs 2018; 37: 773-9.
73. Hassan M, Bonafede M, Limone B, et al. 28 Reduction in pulmonary exacerbations (PEx) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. Journal of Cystic Fibrosis 2016; 15: S58.
74. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics 2011; 29: 175-87.
75. Zorginstituut_Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg pagina's. Geraadpleegd op via.
76. Zorginstituut Nederland. GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). 2021. Geraadpleegd op 21 april 2023 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/29/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco.
77. Vertex. Vergoedingsaanvraag Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®) in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) voor de behandeling van: cystische fibrose bij patiënten van 2 tot en met 5 jaar die ten minste één F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen hebben. 2024.
78. Nederlandse_Cystic_Fibrosis_Stichting. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie. 2023: pagina's. Geraadpleegd op via.
79. Zorginstituut_Nederland. Herbeoordeling lumacaftor/ivacaftor (Orkambi). 2016: pagina's. Geraadpleegd op via.
80. Zorginstituut_Nederland. GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
81. Zorginstituut_Nederland. Definitief Farmaco-economisch rapport voor tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) combinatietherapie bij de behandeling van cystische fibrose patiënten van 12 jaar of ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR functie. 2020.

82. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. Therapeutic advances in respiratory disease 2019; 13: 1753466618820186.
83. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. Journal of Cystic Fibrosis 2023; 22: 607-14.
84. Dilokthornsakul P, Hansen RN and Campbell JD. Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. European Respiratory Journal 2016; 47: 1697-705.
85. Dilokthornsakul P, Patidar M and Campbell JD. Forecasting the long-term clinical and economic outcomes of lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients with homozygous phe508del mutation. Value in Health 2017; 20: 1329-35.
86. Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk 2015.
87. Star-shl. Retrieved 13-05-2024, from https://www.star-shl.nl/patient/tarieven/.
88. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2024).
89. Nederlandse vereniging van Ziekenhuizen. from https://cao-ziekenhuizen.nl/salarisschalen-premies-vergoedingen.
90. Erasmus MC. Passanten prijslijst 2024, available via https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/passantenprijslijst.

Bijlage A

Tabel A1: Gebruikte gegevens voor het berekenen van de kans op het krijgen van een longtransplantatie

Jaartal	Transplantatie ondergaan	Aantal resterend op wachtlijst op 31 december	Aantal patiënten op wachtlijst op 1 januari
2014	9	23	32
2015	9	21	30
2016	13	18	31
2017	6	15	21
2018	7	16	23
2019	10	12	22
2020	4	9	13
2021	1	2	3
2022	1	3	4
2023	3	3	4

Bron: CF registratie[41]

Berekening

((9/32)+(9/30)+(13/31)+(6+21)+(7+23)+(10+22)+(4/13)+(1/3)+(1/4)+(3/4))/10=36,9%

Bijlage B. Details kostenberekeningen

Monitoringskosten

Tabel B1: Tarieven voor testen

Parameter	Kosten in de bron	Jaar van bron	Kosten in 2026	Bron
Aspartaat aminotransferase test	€2,21	2024	€2,28	Code BT24, Star shl[87]
Alanine aminotransferase test	€2,33	2024	€2,41	Code BT26, Star shl[87]
Bilirubine test	€3,66	2024	€3,78	Code BB07, Star shl[87]
Polikliniekbezoek oogarts	€120,00	2022	€132,48	Gemiddelde polikliniek bezoek, Kostenhandleiding ZIN 2024[88]

Ziektemanagementkosten

Tabel B2: Zorggebruik per jaar voor het bepalen van de ziektemanagementkosten op basis van *cost of illness* studie VK.

Parameter	$ppFEV_1$ <40%	$ppFEV_1$ 40-70%	$ppFEV_1$ ≥70%
Niet aan longaanvallen gerelateerde jaarlijkse kosten			
Aantal ziekenhuisopnames per patiënt per jaar (exclusief longaanvallen gerelateerde opnames)	0,6	0,6	0,1
Duur van de hospitalisatie (in dagen)	13,4	9,3	9,7
Longarts – aantal bezoeken per jaar	7,5	8,1	6,4
Specialist – aantal bezoeken per jaar	1,1	1,2	0,6
Verpleegkundige – aantal bezoeken per jaar	5,3	6,0	6,2
Diëtist – aantal bezoeken per jaar	5,5	3,9	4,3
Ademtherapeut – aantal bezoeken per jaar	0,3	1,3	1,2
Fysiotherapeut – aantal bezoeken per jaar	6,2	5,3	4,8
Maatschappelijk werker – aantal bezoeken per jaar	0,2	0,1	0,0
CT scan borst – aantal bezoeken per jaar	0,5	0,1	0,1
Röntgen borst – aantal bezoeken per jaar	2,8	1,6	1,3
Aan longaanvallen gerelateerde kosten			
Aantal ziekenhuisopnames per jaar	2,3	1,0	0,4
Duur van de hospitalisatie (in dagen)	13,7	10,1	11,0

Tabel 36: BSC geneesmiddelkosten

Parameter	Kosten in de bron	Jaar van de bron	Kosten in 2026
Expectorantia (waaronder mucolytica, R05C0)	€6.350,38	2013	€8.382,50
Aminoglycosides (antibiotica, J01K0)	€3.776,68	2013	€4.985,22
Spijsverteringsmiddelen (waaronder enzymen, A09A0)	€1.812,64	2013	€2.392,68
Anders	€3.064,46	2013	€4.045,09
Verstrekkingskosten	€349,97	2013	Niet meegenomen
Belastingen	€921,25	2013	Niet meegenomen
Totaal gemiddelde BSC geneesmiddelkosten			**€19.805,49**

Tabel 37: Kosten voor het zorggebruik per eenheid

Parameter	Kosten in de bron	Jaar van bron	Kosten in 2026	Bron
Verblijf in ziekenhuis (per dag)	€537,00	2022	€592,85	Verpleegdag ziekenhuis, exclusief kosten personeel[88]
Longarts bezoek (per consult)	€138,00	2022	€152,35	Kosten per patiëntgebonden uur van medisch specialist in loondienst in algemeen ziekenhuis[88]
Specialist bezoek (per consult)	€138,00	2022	€152,35	Kosten per patiëntgebonden uur van medisch specialist in loondienst in algemeen ziekenhuis[88]
Verpleegkundige per consult	€10,03	2024	€10,36	Functiegroep 45, schaal 8, NVZ CAO Ziekenhuizen 2024[89] en berekening per kwartier volgens Kostenhandleiding ZIN 2024[88]
Diëtist (per consult)	€24,70	2022	€27,27	Consult Dieetadvisering[88]
Ademtherapeut (per consult)	€40,93	2022	€45,19	Consult Logopedie[88]
Fysiotherapeut (per consult)	€44,42	2022	€49,04	Consult fysiotherapeut[88]
Maatschappelijk werker (per consult)	€127,00	2022	€140,21	Consult Maatschappelijk werk GGZ[88]
CT scan (borst)	€313,42	2024	€323,76	2024 Passanten prijslijst Erasmus MC; DBC 085042[90]
Röntgen (borst)	€67,42	2024	€69,64	2024 Passanten prijslijst Erasmus MC; declaratiecode 085002[90]

Bijlage C. Variabelen meegenomen in de PSA

Variabele	Distributie	Gemiddelde	SE
Acute ppFEV1 change - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 2-5	Normal	7,2	0,73
Acute ppFEV1 change - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 6-11	Normal	9,2	1,0
Acute ppFEV1 change - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 12+	Normal	9,2	1,0
Acute WFAZ change - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 2-5	Normal	0,00	0,03
Acute WFAZ change - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 6-11	Normal	0,11	0,03
Acute WFAZ change - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 12+	Normal	0,11	0,03
Proportion of lung function avoided before age 6 - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 2-5	Lognormal	0,90	0,13
Reduction in ppFEV1 decline - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 2-5	Lognormal	0,9	0,180
Reduction in ppFEV1 decline - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 6-11	Lognormal	0,9	0,180
Reduction in ppFEV1 decline - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 12+	Lognormal	0,9	0,180
Acute PEx rate ratio - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 6-11	Lognormal	0,186	0,567
Acute PEx rate ratio - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 12+	Lognormal	0,186	0,567
Long-term PEx rate ratio - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 6-11	Lognormal	0,186	0,57
Long-term PEx rate ratio - TRI-R - IVA/TEZ/ELX - Age 12+	Lognormal	0,186	0,567
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 1	Normal	-1,12	0,22
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 2	Normal	-2,39	0,48
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 3	Normal	-2,34	0,47
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 4	Normal	-1,92	0,06
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 5	Normal	-1,45	0,09
PEx equation - Parameter a - Age group 1	Normal	8,5938	1,72
PEx equation - Parameter a - Age group 2	Normal	3,7885	0,76
Acute discont – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 2-5	Normal	0,029	0,006
Acute discont – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 6-11	Normal	0,054	0,011
Acute discont – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 12+	Normal	0,054	0,011
Post-acute discont – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 2-5	Normal	0,024	0,005
Post-acute discont – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 6-11	Normal	0,02	0,004
Post-acute discont – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 12+	Normal	0,02	0,004
Threshold for Lung Transplant	Gamma	30	6
Probability of Transplant	Normal	36,9%	7,4%
Prob of Death - Yr 1 Post-transplant	Beta	14,2%	2,8%
Prob of Death - Yr 2+ Post-transplant	Beta	5,4%	1,1%
Post-trial compliance – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 2-5	Beta	100%	0%
Post-trial compliance – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 6-11	Beta	98%	0%
Post-trial compliance – TRI-R – IVA/TEZ/ELX – Age 12+	Beta	98%	0%
Monitoring cost - Yr 1 - IVA/TEZ/ELX	Gamma	298,40	59,77
Monitoring cost - Yr 2+ - IVA/TEZ/ELX	Gamma	8,47	1,69
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - BSC	Gamma	575,06	115,01
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - BSC	Gamma	3.308,09	661,62
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - BSC	Gamma	4.766,50	953,30

Medical cost - Outpatient - Mild Disease - BSC	Gamma	1.660,47	332,09
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - BSC	Gamma	2.061,85	412,37
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - BSC	Gamma	2.217,64	443,53
Medical cost - Pharm - Mild Disease - BSC	Gamma	6.453,29	1.287,06
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - BSC	Gamma	15.088,61	3.017,72
Medical cost - Pharm - Severe Disease - BSC	Gamma	34.095,41	6.819,08
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - CFTRm	Gamma	109,26	21,85
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	628,54	125,71
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - CFTRm	Gamma	905,63	181,13
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - CFTRm	Gamma	1660,47	332,09
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	2.061,85	412,37
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - CFTRm	Gamma	2.217,64	443,53
Medical cost - Pharm - Mild Disease - CFTRm	Gamma	4.987,35	997,47
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	11.693,67	2.338,73
Medical cost - Pharm - Severe Disease - CFTRm	Gamma	26.423,94	5.284,79
Medical cost - PEx - Mild Disease - BSC	Gamma	2.608,53	521,71
Medical cost - PEx - Moderate Disease - BSC	Gamma	5.987,76	1.197,55
Medical cost - PEx - Severe Disease - BSC	Gamma	18.680,64	3.736,13
Medical cost - PEx - Mild Disease - CFTRm	Gamma	2.608,53	521,71
Medical cost - PEx - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	5.987,76	1.197,55
Medical cost - PEx - Severe Disease - CFTRm	Gamma	18.680,64	3.736,13
AE cost - Alanine aminotransferase increased	Gamma	50,82	10,16
AE cost - Aspartate aminotransferase increased	Gamma	50,82	10,16
AE cost - Blood bilirubin increased	Gamma	50,82	10,16
Cost of Transplant	Gamma	154.610,15	30.922,03
Post-transplant cost - Year 1	Gamma	12.736,86	2.547,37
Post-transplant cost - Year 2	Gamma	12.736,86	2.547,37
Post-transplant cost - Year 3	Gamma	12.736,86	2.547,37
Post-transplant cost - Year 4-9	Gamma	12.736,86	2.547,37
Post-transplant cost - Year 10+	Gamma	12.736,86	2.547,37
Utility strata - Mild Disease	Beta	0,740	0,148
Utility strata - Moderate Disease	Beta	0,700	0,140
Utility strata - Severe Disease	Beta	0,540	0,108
PEx disutility	Normal	-0,043	0,020
Duration of PEx (days)	Normal	21,7	4,34
Treatment-specific utility increment - IVA/TEZ/ELX	Normal	0,0528	0,0167
Utility - Post-transplant - Year 1	Beta	0,74	0,148
Utility - Post-transplant - Year 2	Beta	0,74	0,148
Utility - Post-transplant - Year 3	Beta	0,74	0,148
Utility - Post-transplant - Year 4+	Beta	0,74	0,148
Diabetes prevalence - Age group 1	Normal	0,131	0,0262
Diabetes prevalence - Age group 2	Normal	0,131	0,0262
Diabetes prevalence - Age group 3	Normal	0,339	0,0678
Diabetes prevalence - Age group 4	Normal	0,339	0,0678
Diabetes prevalence - Age group 5	Normal	0,339	0,0678
Diabetes incidence - male - Age group 1	Normal	0,008	0,0016
Diabetes incidence - male - Age group 2	Normal	0,039	0,0078

Diabetes incidence - male - Age group 3	Normal	0,049	0,0098
Diabetes incidence - male - Age group 4	Normal	0,065	0,013
Diabetes incidence - male - Age group 5	Normal	0,051	0,0102
Diabetes incidence - female - Age group 1	Normal	0,016	0,0032
Diabetes incidence - female - Age group 2	Normal	0,060	0,012
Diabetes incidence - female - Age group 3	Normal	0,071	0,0142
Diabetes incidence - female - Age group 4	Normal	0,072	0,0144
Diabetes incidence - female - Age group 5	Normal	0,029	0,0058
Distr. Exacerbation - Severe	Beta	0,286	0,0572
Ploss - Cost per hour	Gamma	44,028	8,8055
Ploss - Full time employment	Beta	0,250	0,0500
Ploss - Part time employment	Beta	0,282	0,0564
Ploss days (severe exacerbations)	Normal	17,900	3,5800
Ploss days (mild exacerbations)	Normal	15,000	3,0000
Cost per hour of informal care	Gamma	20,755	4,1510
Hours Inf. Care (severe exacerbations)	Normal	42,000	8,4000
Hours Inf. Care (mild exacerbations)	Normal	42,000	8,4000
Hours Inf. Care (transplantations)	Normal	84,000	16,8000
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 < 40	Gamma	141,600	28,3200
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 40 to 69	Gamma	139,710	27,9420
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 70+	Gamma	114,290	22,8580
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 < 40	Gamma	19,330	3,8660
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 40 to 69	Gamma	8,400	1,6800
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 70+	Gamma	3,360	0,6720
Travel cost Lung transplantation - Cost of First Year	Gamma	114,287	22,8575
Liou CPH coefficient - Age	Normal	0,022	0,003
Liou CPH coefficient – ppFEV1	Normal	-0,044	0,002
Liou CPH coefficient - Sex	Normal	-0,170	0,069
Liou CPH coefficient – Weight-for-age z-score	Normal	-0,280	0,038
Liou CPH coefficient – Pancreatic sufficiency	Normal	-0,470	0,16
Liou CPH coefficient – Diabetes mellitus	Normal	0,420	0,07
Liou CPH coefficient – S.aureus	Normal	-0,410	0,09
Liou CPH coefficient – B.cepacia	Normal	0,880	0,23
Liou CPH coefficient – Prior annual PEx	Normal	0,510	0,023
Liou CPH coefficient – Pex x B.cepacia	Normal	-0,030	0,1
Mortality Weibull scale	Gamma	$3{,}938*10^{-6}$	$7{,}875*10^{-7}$
Mortality Weibull shape	Gamma	3,258	0,6514

Bijlage E. Variabelen meegenomen in de DSA

Variabele	Basecase	Lowerbound	Upperbound
Acute ppFEV1 change - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	9,200	7,200	11,300
Acute ppFEV1 change - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	9,200	7,200	11,300
Acute ppFEV1 change - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	9,200	7,200	11,300
Acute WFAZ change - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,000	-0,040	0,090
Acute WFAZ change - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,110	0,050	0,180
Acute WFAZ change - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,110	0,050	0,180
Proportion of lung function avoided before age 6 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,900	0,850	0,950
Reduction in ppFEV1 decline - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,900	0,850	0,950
Reduction in ppFEV1 decline - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,900	0,850	0,950
Reduction in ppFEV1 decline - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,900	0,850	0,950
Acute PEx rate ratio - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,280	0,092	0,851
Acute PEx rate ratio - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,280	0,092	0,851
Long-term PEx rate ratio - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,280	0,092	0,851
Long-term PEx rate ratio - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,280	0,092	0,851
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 1	-1,120	-0,896	-1,344
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 2	-2,390	-1,912	-2,868
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 3	-2,340	-1,872	-2,808
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 4	-1,920	-2,040	-1,810
ppFEV1 decline - TRI-R - Age group 5	-1,450	-1,620	-1,270
PEx equation - Parameter a - Age group 1	8,594	6,875	10,313
PEx equation - Parameter a - Age group 2	3,789	3,031	4,546
Acute discont - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,029	0,023	0,035
Acute discont - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,054	0,043	0,065
Acute discont - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,054	0,043	0,065
Post-acute discont - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,031	0,025	0,037
Probability of Transplant	0,509	0,407	0,611
Prob of Death - Yr 1 Post-transplant	0,142	0,114	0,170
Prob of Death - Yr 2+ Post-transplant	0,054	0,043	0,065
Trial compliance - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,995	0,800	1,000
Trial compliance - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,983	0,800	1,000
Trial compliance - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,983	0,800	1,000
Post-trial compliance - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 2-5	0,880	0,600	1,000
Post-trial compliance - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 6-11	0,880	0,600	1,000
Post-trial compliance - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0,880	0,600	1,000
Monitoring cost - Yr 1 - IVA	289,200	231,360	347,040
Monitoring cost - Yr 1 - ELX/TEZ/IVA	289,200	231,360	347,040
Monitoring cost - Yr 2+ - IVA	8,200	6,560	9,840
Monitoring cost - Yr 2+ - ELX/TEZ/IVA	8,200	6,560	9,840
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - BSC	556,484	445,187	667,781
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - BSC	3201,218	2560,974	3841,462
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - BSC	4612,508	3690,006	5535,010
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - BSC	1606,910	1285,528	1928,292

Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - BSC	1995,330	1596,264	2394,396
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - BSC	2146,150	1716,920	2575,380
Medical cost - Pharm - Mild Disease - BSC	6261,470	5009,176	7513,764
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - BSC	14680,920	11744,736	17617,104
Medical cost - Pharm - Severe Disease - BSC	33174,100	26539,280	39808,920
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - CFTRm	105,730	84,584	126,876
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - CFTRm	608,230	486,584	729,876
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - CFTRm	876,380	701,104	1051,656
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - CFTRm	1606,910	1285,528	1928,292
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - CFTRm	1995,330	1596,264	2394,396
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - CFTRm	2146,150	1716,920	2575,380
Medical cost - Pharm - Mild Disease - CFTRm	4852,640	3882,112	5823,168
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - CFTRm	11377,710	9102,168	13653,252
Medical cost - Pharm - Severe Disease - CFTRm	25709,730	20567,784	30851,676
Medical cost - PEx - Mild Disease - BSC	2524,260	2019,408	3029,112
Medical cost - PEx - Moderate Disease - BSC	5794,320	4635,456	6953,184
Medical cost - PEx - Severe Disease - BSC	18077,130	14461,704	21692,556
Medical cost - PEx - Mild Disease - CFTRm	2524,260	2019,408	3029,112
Medical cost - PEx - Moderate Disease - CFTRm	5794,320	4635,456	6953,184
Medical cost - PEx - Severe Disease - CFTRm	18077,130	14461,704	21692,556
AE cost - Alanine aminotransferase increased	46,500	37,200	55,800
AE cost - Aspartate aminotransferase increased	46,500	37,200	55,800
AE cost - Blood bilirubin increased	46,500	37,200	55,800
Cost of Transplant	141182,389	112945,911	169418,867
Post-transplant cost - Year 1	11421,690	9137,352	13706,028
Post-transplant cost - Year 2	11421,690	9137,352	13706,028
Post-transplant cost - Year 3	11421,690	9137,352	13706,028
Post-transplant cost - Year 4-9	11421,690	9137,352	13706,028
Post-transplant cost - Year 10+	11421,690	9137,352	13706,028
Threshold for Lung Transplant	30,000	20,000	40,000
PEx disutility	-0,043	-0,109	-0,031
Duration of PEx (days)	21,700	24,000	36,000
Utility strata - Mild Disease	0,740	0,592	0,888
Utility strata - Moderate Disease	0,700	0,560	0,840
Utility strata - Severe Disease	0,540	0,432	0,648
Treatment-specific utility increment - ELX/TEZ/IVA	0,085	0,068	0,112
Utility - Post-transplant - Year 1	0,810	0,732	0,888

Utility - Post-transplant - Year 2	0,810	0,732	0,888
Utility - Post-transplant - Year 3	0,810	0,732	0,888
Utility - Post-transplant - Year 4+	0,810	0,732	0,888
Discount rate - Costs	0,030	0,000	0,050
Discount rate - Health outcomes	0,015	0,000	0,050
Diabetes prevalence - Age group 1	0,131	0,105	0,157
Diabetes prevalence - Age group 2	0,131	0,105	0,157
Diabetes prevalence - Age group 3	0,339	0,271	0,407
Diabetes prevalence - Age group 4	0,339	0,271	0,407
Diabetes prevalence - Age group 5	0,339	0,271	0,407
Diabetes incidence - male - Age group 1	0,008	0,006	0,010
Diabetes incidence - male - Age group 2	0,039	0,031	0,047
Diabetes incidence - male - Age group 3	0,049	0,039	0,059
Diabetes incidence - male - Age group 4	0,065	0,052	0,078
Diabetes incidence - male - Age group 5	0,051	0,041	0,061
Diabetes incidence - female - Age group 1	0,016	0,013	0,019
Diabetes incidence - female - Age group 2	0,060	0,048	0,072
Diabetes incidence - female - Age group 3	0,071	0,057	0,085
Diabetes incidence - female - Age group 4	0,072	0,058	0,086
Diabetes incidence - female - Age group 5	0,029	0,023	0,035
Distr. Exacerbation - Severe	0,286	0,229	0,343
Ploss - Cost per hour	45,550	36,440	54,660
Ploss - Full time employment	0,225	0,180	0,270
Ploss - Part time employment	0,280	0,224	0,336
Ploss - Paid work percentage (full-time employment)	1,000	0,800	1,000
Ploss - Paid work percentage (part-time employment)	0,600	0,480	0,720
Ploss days (severe exacerbations)	17,900	14,320	21,480
Ploss days (mild exacerbations)	15,000	12,000	18,000
Cost per hour of informal care	20,085	16,068	24,102
Hours Inf. Care (severe exacerbations)	42,000	33,600	50,400
Hours Inf. Care (mild exacerbations)	42,000	33,600	50,400
Hours Inf. Care (transplantations)	84,000	67,200	100,800
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 < 40	137,030	109,624	164,436
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 40 to 69	135,190	108,152	162,228
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 70+	110,600	88,480	132,720
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 < 40	18,700	14,960	22,440
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 40 to 69	8,130	6,504	9,756
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 70+	3,250	2,600	3,900
Travel cost Lung transplantation - Cost of First Year	110,600	88,480	132,720
Liou CPH coefficient - Age	0,011	0,001	0,021
Liou CPH coefficient - ppFEV1	-0,042	-0,047	-0,037
Liou CPH coefficient - Sex	0,150	0,005	0,295
Liou CPH coefficient - Weight-for-age z-score	-0,280	-0,360	-0,200
Liou CPH coefficient - Pancreatic sufficiency	-0,140	-0,591	0,311
Liou CPH coefficient - Diabetes mellitus	0,440	0,248	0,632
Liou CPH coefficient - S. aureus	-0,250	-0,426	-0,074
Liou CPH coefficient - B. cepacia	1,410	1,038	1,782

Liou CPH coefficient - Prior annual PEx	0,350	0,303	0,397
Liou CPH coefficient - PEx × B. cepacia	-0,280	-0,398	-0,162

*PEx: longaanvallen

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®+Kalydeco®) bij de behandeling van patiënten vanaf 2 jaar met cystische fibrose met twee niet-F508del mutaties in het CFTR-gen

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

Definitief | 6 oktober 2025

Colofon

Zaaknummer	2024013523
Contactpersoon	Mevr. Drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. Drs. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**8**
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	11
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**13**
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	13
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	**Resultaten**	**17**
3.1	Resultaten literatuursearch	17
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	17
3.2.1	CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is	17
3.2.2	CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke “gating” mutatie	18
3.3	Gunstige effecten interventie	19
3.3.1	CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is	20
3.3.2	CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke “gating” mutatie	21
3.3.3	Overige overwegingen	25
3.4	Ongunstige effecten	28
3.4.1	CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is	28
3.4.2	CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke “gating” mutatie	29
3.4.3	Overige overwegingen	29
3.5	Ervaring	29
3.6	Toepasbaarheid	30
3.7	Gebruiksgemak	30
4	**Eindbeoordeling**	**31**
4.1	Bespreking relevante aspecten	31
4.2	Eindconclusie	33
5	**Farmacotherapeutisch Kompas**	**34**
5.1	Oud advies	34

5.2 Nieuw advies 34

Bijlage 1: Zoekstrategie 36

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 42

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 44

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Bijlage 8: Open-label extensiestudies van ELX/TEZ/IVA 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CF	Cystische fibrose
CFQ-R	Herziene cystische fibrose vragenlijst (*Cystic Fibrosis Questionaire-Revised*)
CFTR	*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
ELX/TEZ/IVA	Combinatietherapie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor
EMA	*European Medicine Agency*
EPAR	*European public assessment reports*
F/Any	Homozygote of heterozygote F508del mutatie
F/F	Homozygote F508del mutatie
F/G	Heterozygote F508del mutatie plus een "gating" (Klasse III) mutatie
F/MF	Heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie (Klasse I of II)
F/RF	Heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie (Klasse IV, V of VI)
FEV1	Maximale hoeveelheid lucht in liter dat na één diepe inademing in de eerste seconde van de test snel en geforceerd kan worden uitgeblazen
FU	*Follow up*
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HR	*Hazard ratio*
IQR	Interkwartielafstand *(interquartile range)*
IVA	Ivacaftor
LCI2,5	Longklaringsindex
LUM/IVA	Combinatietherapie met lumacaftor/ivacaftor
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal clinically important difference*)
MD	Gemiddeld verschil (*Mean Difference*)
MF	Mutatie met minimale werking van het CFTR-eiwit
NCFS	Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Niet-F508del	Alle mutaties anders dan een F508del mutatie
OLE	Open-label extensiestudie
ppFEV1	Percentage van de voorspelde waarde van het uitgeblazen volume na een diepe inademing tijdens de eerste seconde van de test
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RF	Mutatie met gedeeltelijke werking van het CFTR-eiwit
RR	Relatieve risico (*risk ratio*)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (*standardized mean difference*)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEZ/IVA	Combinatietherapie met tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor
VANZA/TEZ/DEUTIVA	Combinatietherapie met vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) bij de behandeling van patiënten vanaf 2 jaar met cystische fibrose (CF) met twee niet-F508del mutaties waarvan ten minste één mutatie in het CFTR-gen die mogelijk reageert op ELX/TEZ/IVA. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor (IVA) is daarbij vergeleken met standaard symptomatische behandeling en ivacaftor monotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In het verleden heeft het Zorginstituut voor ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA al vaker positief beoordeeld voor verschillende groepen CF-patiënten met verschillende mutaties. De huidige vergoedingsaanvraag betreft de laatste groep patiënten waarbij ELX/TEZ/IVA mogelijk een effect zou kunnen hebben. Het gaat hierbij om CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties. Deze CF-patiënten hebben veel verschillende zeldzame mutaties en daardoor ook zeer wisselende klachten van CF. In de beoordeling is onderscheid gemaakt in 2 subgroepen:

1. niet-F508del mutaties waarvoor nog geen CFTR-modulator beschikbaar is. De vergelijkende behandeling voor deze groep is dus standaard symptomatische behandeling.
2. niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of specifieke "gating" mutatie. De vergelijkende behandeling voor deze groep is IVA.

<u>CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is</u>
De effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties is onderzocht in één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (Studie 124, VX21-445-124). Aan deze studie konden CF-patiënten van 6 jaar en ouder deelnemen met specifieke niet-F508del mutaties die nog CFTR-modulator konden gebruiken. In deze studie werd gevonden dat ELX/TEZ/IVA zorgde voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie, een klinisch relevante verlaging van het aantal longaanvallen en een klinisch relevante vermindering van de luchtwegklachten. Het middel werd goed verdragen, er waren weinig ernstige ongunstige effecten en ook weinig stakers wegens ongunstige effecten.

<u>CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of specifieke "gating" mutatie</u>
Er zijn geen klinische studies voor ELX/TEZ/IVA uitgevoerd bij CF-patiënten die ivacaftor konden gebruiken. Om hierover een uitspraak te kunnen doen heeft het Zorginstituut de gerandomiseerde placebogecontroleerde studies van ELX/TEZ/IVA en ivacaftor met elkaar vergeleken en is er ook gekeken naar gegevens uit observationele studies. Het Zorginstituut komt hierbij tot de conclusie dat op basis van de beperkte gegevens niet met zekerheid kan worden gesteld dat er sprake is van een meerwaarde. Het Zorginstituut sluit echter niet uit dat bepaalde patiënten die onvoldoende baat hebben bij IVA, meer baat zouden kunnen hebben bij ELX/TEZ/IVA.

<u>Overige argumenten</u>
Er zijn veel onzekerheden over het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met zeldzame mutaties. CF is een zeldzame ziekte waarbij de ernst van de ziekte en het ziektebeloop sterk afhangt van het soort mutatie in het CFTR-gen. Bij CF-patiënten met twee klasse I mutaties werkt ELX/TEZ/IVA in principe niet en zij komen dan ook niet in aanmerking komen voor behandeling met ELX/TEZ/IVA. Er zijn wel enkele uitzonderingen waarbij CF-patiënten met twee klasse I mutaties toch effect hebben van ELX/TEZ/IVA. De meeste CF-patiënten, die met een F508del mutatie, kunnen al behandeld worden met ELX/TEZ/IVA en bij deze patiënten lijkt ELX/TEZ/IVA de verslechtering van CF te kunnen vertragen dan wel stoppen. Bij dit laatste groepje van CF-patiënten met een zeldzame mutatie is een goede klinische studie

niet haalbaar. De klinische studie die is uitgevoerd bij patiënten met zeldzame mutaties laat zien dat er een groot verschil in effect is van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met verschillende zeldzame mutaties. Daarnaast is er ook onzekerheid of ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft bij CF-patiënten met zeldzame mutaties die op dit moment met IVA behandeld worden. Een deel van de patiënten in de observationele studies had wel baat bij het wisselen naar ELX/TEZ/IVA en dit wordt ook bevestigd door de patiëntenvereniging die aangeven dat een aantal CF-patiënten die IVA krijgen hier onvoldoende effect van hebben. Vanwege de grote variatie in het effect van ELX/TEZ/IVA is het Zorginstituut van mening dat een proefbehandeling van 8 weken zinvol kan zijn om de patiënten te behandelen die hier ook voldoende baat bij hebben. Voor de proefbehandeling is het wel belangrijk dat er goede gepast gebruik afspraken met de partijen worden gemaakt. Het gebruik maken van een proefbehandeling wordt daarnaast ook geadviseerd door de EMA. Ook laten observationele studies zien dat een proefbehandeling goed werkt om patiënten uit te kiezen die voldoende effect hebben van ELX/TEZ/IVA.

Eindconclusie

Ondanks alle grote onzekerheden komt het Zorginstituut tot de conclusie dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties waarvan ten minste één mutatie in het CFTR-gen die mogelijk reageert op ELX/TEZ/IVA. Bij CF-patiënten voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is, heeft het geneesmiddel een meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Bij CF-patiënten met een R117H of specifieke "gating" mutatie heeft het geneesmiddel ten minste een gelijke waarde ten opzichte van ivacaftor, omdat er op dit moment onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om een meerwaarde aan te kunnen tonen. Voor alle CF-patiënten met niet-F508del mutaties geldt dat zij eerst een proefbehandeling krijgen. Deze proefbehandeling moet na een periode van 8 weken worden beoordeeld aan de hand van nieuwe stopcriteria die door de beroepsgroep en de patiëntenvereniging in samenspraak met het Zorginstituut worden opgesteld.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 oktober 2025.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij de behandeling van patiënten vanaf 2 jaar met cystische fibrose met twee niet-F508del mutaties waarvan ten minste één mutatie in het CFTR-gen die mogelijk reageert op ELX/TEZ/IVA t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco)

Type toedieningsvorm[1]:
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®): Oraal: filmomhulde tablet of zakje met korrels (=granulaat)
Ivacaftor (Kalydeco®): Oraal: filmomhulde tablet of zakje met korrels (=granulaat)

Geregistreerde indicatie[1]:
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is geregistreerd in een combinatieschema met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 2 jaar en ouder die ten minste één niet-klasse I-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-gen hebben.

Claim van de registratiehouder:
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde voor de behandeling van CF bij patiënten van twee jaar en ouder met twee niet F508del mutaties in het CFTR-gen die mogelijk of bewezen responsief zijn ten opzichte van de huidige behandelopties in Nederland, bestaande uit best ondersteunende zorg of ivacaftor (voor patiënten met een "gating" of een R117H-mutatie).

Doseringsadvies[1]:
De aanbevolen dosis is afhankelijk van de leeftijd en het lichaamsgewicht. De ochtend- en avond dosis moeten worden ingenomen met een tussentijd van ongeveer 12 uur en met vetbevattend voedsel.

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 12 jaar en kinderen van 6 t/m 11 jaar met lichaamsgewicht ≥ 30 kg:
De aanbevolen dosis is twee tabletten van 100 mg elexacaftor/ 50 mg tezacaftor /75 mg ivacaftor in ochtend en één tablet van 150 mg ivacaftor in de avond.

Kinderen van 6 t/m 11 jaar met lichaamsgewicht < 30 kg
De aanbevolen dosis is twee tabletten van 50 mg elexacaftor/ 25 mg tezacaftor /37,5 mg ivacaftor in ochtend en één tablet van 75 mg ivacaftor in de avond.

Kinderen van 2 t/m 5 jaar met lichaamsgewicht ≥ 14 kg
De aanbevolen dosis is één zakje met korrels van 100 mg elexacaftor/ 50 mg tezacaftor/ 75 mg ivacaftor in de ochtend en één zakje met korrels van 75 mg ivacaftor in de avond.

Kinderen van 2 t/m 5 jaar met lichaamsgewicht van 10 tot 14 kg
De aanbevolen dosis is één zakje met korrels van 80 mg elexacaftor/ 40 mg tezacaftor/ 60 mg ivacaftor in de ochtend en één zakje met korrels van 59,5 mg ivacaftor in de avond.

Samenstelling[1]:
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®): Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg of 100 mg elexacaftor, 25 mg of 50 mg tezacaftor en 37,5 of 75 mg ivacaftor. Elk zakje met korrels bevat 80 of 100 mg elexacaftor, 40 of 50 mg tezacaftor en 60 of 75 mg ivacaftor.

Ivacaftor (Kalydeco®): Elke filmomhulde tablet bevat 75 of 150 mg ivacaftor. Elk zakje met korrels bevat 13,4 , 25, 50, 59,5 of 75 mg ivacaftor.

Werkingsmechanisme[1, 2]:
Elexacaftor is een selectieve CFTR-corrector die aan het CFTR-eiwit bindt. Elexacaftor zorgt voor een betere vouwing van het CFTR-eiwit en daardoor wordt er minder CFTR-eiwit afgebroken. Er wordt meer normaal en mutant CFTR-eiwit getransporteerd naar de celmembraan en dus neemt de hoeveelheid van het CFTR-eiwit op het celoppervlak toe.

Tezacaftor is een selectieve CFTR-corrector die bindt aan het eerste Membrane Spanning Domain (MSD-1) van het CFTR-eiwit. Tezacaftor zorgt voor een betere vouwing van het CFTR-eiwit en daardoor wordt er minder CFTR-eiwit afgebroken. Er wordt meer normaal en mutant CFTR-eiwit getransporteerd naar de celmembraan en dus neemt de hoeveelheid van het CFTR-eiwit op het celoppervlak toe.

Ivacaftor is een CFTR-potentiator die ervoor zorgt dat het chloridekanaal van het CFTR-eiwit vaker opengaat. Hierdoor kan dus meer chloride getransporteerd worden over het celmembraan Ivacaftor kan enkel werken wanneer het CFTR-eiwit aanwezig is aan het celoppervlak.

Elexacaftor en tezacaftor hebben een ander aangrijpingspunt op het CFTR-eiwit en daardoor is het effect op de hoeveelheid CFTR-eiwit aan het celoppervlak groter dan bij gebruik van één van beiden alleen. Het gecombineerde effect van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor is een verhoogde hoeveelheid en werking van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak, wat leidt tot een toegenomen activiteit van het CFTR-eiwit, zoals gemeten door CFTR-gemedieerd chloridetransport.

Bijzonderheden:
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor zijn weesgeneesmiddelen.

In 2021 is de combinatietherapie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor voor het eerst door het Zorginstituut Nederland beoordeeld voor CF-patiënten ≥ 12 jaar met een homozygote F508del mutatie (F/F) of een heterozygote F508del mutatie plus een minimale functie mutatie (F/MF) in het CFTR-gen[3]. Daarna heeft het Zorginstituut nog drie positieve adviezen afgegeven voor het uitbreiden van de bijlage 2 voorwaarden voor deze combinatietherapie (maart 2022 voor CF-patiënten ≥ 12 jaar met minstens één F508del mutatie in het CFTR-gen (F/any)[4], juni 2022 voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met F/any[5] en november 2024 voor CF-patiënten van 2 t/m 5 jaar met F/any[6]). Op dit moment wordt de combinatietherapie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor dus vergoed voor de behandeling van CF-patiënten vanaf 2 jaar met ten minste één F508del mutatie (F/any) in het CFTR-gen. Het is hierbij dus belangrijk om op te merken dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor eerst dus kon worden ingezet bij een deel van de CF-patiënten, en dat de indicatie vervolgens meermaals is uitgebreid. De groep waar nu vergoeding voor wordt gevraagd, betreft de laatste, zeer heterogene groep CF-patiënten waar elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een effect bij zou kunnen hebben. Alleen de CF-patiënten met 2 klasse-I mutaties die ervoor zorgen dat het CFTR-eiwit helemaal niet meer wordt gemaakt, vallen buiten het label van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, omdat het daarbij niet werkt.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Cystische fibrose (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd, is een ongeneeslijke, zeldzame aangeboren chronische ziekte die wordt veroorzaakt door een fout (mutatie) in het CFTR-gen. Het CFTR-gen zorgt voor de aanmaak van het eiwit *"cystic fibrosis transmembrane conductance regulator"* (CFTR). Het CFTR-eiwit is een chloridekanaaltje in het celmembraan van de slijmvormende cellen en dit zorgt voor het transport van chloride over het celmembraan van deze cellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op epitheeloppervlakken van organen zoals de longen, de pancreas en de darmen. De zouten en het water uit de slijm-producerende cellen worden gebruikt om een beschermend en soepel slijm te kunnen produceren. Dit slijm heeft een belangrijke functie voor het wegspoelen van stof, bacteriën en virussen in de longen en het transport van verteringsstoffen van de alvleesklier naar de dunne

darm. Mutaties in het CFTR-gen kunnen leiden tot minder goed werkende of een kleiner aantal chloridekanalen op het celoppervlak. Hierdoor ontstaat er een probleem met het chloride- en watertransport over membranen in tal van organen. Als gevolg hiervan gaan sommige klieren een dik taai slijm produceren. Het taaie slijm vormt zogenoemde pluggen in de longen, de pancreas, de galwegen, de lever, de zaadleiders en de darmen. Dit zorgt uiteindelijk voor een functieverlies van de betrokken organen.[7, 8]

Er zijn meer dan 346 CF-veroorzakende mutaties in het CFTR-gen bekend[9]. CF is een recessieve ziekte wat betekent dat beide ouders een mutatie in het CFTR-gen hebben doorgegeven aan hun kind. De verschillende mutaties worden onderverdeeld in zes klassen (tabel 1) [10-12]. Afhankelijk van het soort mutatie is er een ander effect op de aanmaak, de afwerking, het transport of de werking van het CFTR-eiwit[10, 11, 13]. Klasse I-III worden ook wel minimale functie (MF) mutaties genoemd[10, 11]. Bij deze mutaties is er beperkt tot geen activiteit van het CFTR-eiwit[10-12]. Deze patiënten hebben vaak een ernstigere ziekte met een snellere achteruitgang van de longfunctie en een verminderde werking van de pancreas[10-12]. Bij patiënten met twee klasse I mutaties wordt zelfs helemaal geen CFTR-eiwit aangemaakt[13]. Klasse IV-VI zijn de zogenaamde residuale functie (RF) mutaties[10-12]. Bij patiënten met een residuale functie mutatie is er nog werkend CFTR-eiwit aanwezig[10-12]. De klachten zijn daardoor vaak milder en de achteruitgang van de longfunctie gaat langzamer[10-12, 14]. Patiënten hebben echter niet altijd twee dezelfde mutaties in het CFTR-gen[10-12]. Daardoor is het ziektebeeld en het ziektebeloop verschillen tussen CF-patiënten met twee dezelfde mutaties (=homozygoot) of twee verschillende mutaties (=heterozygoot) [10-12].

Tabel 1 Klasse-indeling van de verschillende soorten CFTR-mutaties[10, 11]

Klasse	*Omschrijving soort mutatie*
I	Fout bij de aanmaak van het CFTR-eiwit. Hierdoor wordt er geen of zeer weinig CFTR-eiwit gevormd. Klasse I mutaties worden verder onderverdeeld in stopmutaties en "splicing" mutaties. De mutaties uit deze klasse vallen onder de minimale functie mutaties (MF)
II	Fout in de afwerking van het eiwit. Het CFTR-eiwit wordt wel aangemaakt, maar het gevormde eiwit wordt verkeerd gevouwen en heeft dus een afwijkende vorm. Het CFTR-eiwit is niet stabiel en wordt na controle door de lichaamscel afgebroken. Hierdoor bereikt dit eiwit de celwand niet. De F508del mutatie (F) is de meest bekende mutatie uit deze groep. De mutaties uit deze klasse vallen onder de minimale functie mutaties (MF).
III	Fout in het gevormde CFTR-eiwit waardoor het CFTR-eiwit niet werkt en het chloridekanaaltje dicht blijft. Er wordt wel voldoende CFTR-eiwit aangemaakt en naar de celwand getransporteerd. De mutaties uit deze klasse worden ook wel gating mutaties (G) genoemd. En worden soms ook ingedeeld onder de minimale functie mutaties.
IV	Fout in het gevormde CFTR-eiwit waardoor het kanaaltje nauwer is dan gebruikelijk en er dus minder chloride door het kanaaltje heen kan. Het chloridekanaal kan wel open. Er wordt wel voldoende CFTR-eiwit aangemaakt en naar de celwand getransporteerd. De mutaties uit deze klasse vallen onder de residuale functie mutaties (RF).
V	Verminderde aanmaak en/of transport van het CFTR-eiwit naar de celwand. Het gevormde CFTR-eiwit werkt normaal, maar er bevindt zich minder CFTR-eiwit op de celwand. De mutaties uit deze klasse vallen onder de residuale functie mutaties (RF).
VI	Er wordt een minder stabiel CFTR-eiwit aangemaakt. Het CFTR-eiwit werkt normaal, maar het minder stabiele CFTR-eiwit wordt sneller afgebroken door de cel. De mutaties uit deze klasse vallen onder de residuale functie mutaties (RF).

De huidige beoordeling betreft patiënten met minstens één klasse II-VI mutatie in het CFTR-gen[15]. Deze patiënten produceren nog CFTR-eiwit, echter de mate van de productie, de aanwezigheid op de celwand en de werkzaamheid van het CFTR-eiwit wisselen sterk tussen patiënten. Hierdoor is er in deze patiëntengroep een zeer variabel ziektebeeld en ziektebeloop. Ook zijn er patiënten met enkele specifieke klasse I mutaties waarbij er nog CFTR-eiwit wordt

geproduceerd en die daardoor mogelijk ook kunnen reageren op behandeling met een CFTR-modulator.[16]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

CF-patiënten kunnen verschillende klachten ervaren en ook het ziektebeloop en de aangedane organen verschilt van patiënt tot patiënt. Zo kunnen patiënten met eenzelfde mutatie soms andere klachten ervaren en tragere of snellere verslechtering van CF. Bij de meeste CF-patiënten beginnen de klachten bijna altijd in de longen of de spijsverteringsorganen.

De meeste CF-patiënten hebben door ophoping van taai slijm in de luchtwegen last van benauwdheid, kortademigheid, veel hoesten, het ophoesten van taai slijm, een verstopte neus, verminderde reuk door neuspoliepen en steeds terugkerende luchtweginfecties. CF-patiënten hebben vaak ook aanvallen die gepaard gaan met een acute en tijdelijke verslechtering van de luchtwegklachten waarbij vaak ook luchtweginfecties kunnen ontstaan. Deze aanvallen worden ook wel longaanvallen of pulmonale exacerbaties genoemd. Door de steeds terugkerende longontstekingen en longaanvallen raken de longen steeds verder beschadigd en ontstaat er littekenweefsel. Dit zorgt ervoor dat de longfunctie steeds verder achteruitgaat en vergroot de kans op nieuwe longaanvallen. Bij zeer jonge kinderen is de longfunctie vaak nog goed, maar ook zij hebben vaak last van steeds terugkerende longaanvallen en luchtweginfecties in de longen, neus en neusbijholtes.[8, 17, 18]

Naast luchtwegklachten kunnen CF-patiënten ook klachten ervaren door een verminderde werking van de alvleesklier, lever en darmen en de ophoping van dik taaislijm in de baarmoedermond en zaadleiders. Zo kunnen CF-patiënten te maken krijgen met klachten als maagdarmproblemen waaronder buikpijn, obstipatie en vettige ontlasting, een verminderde opname van voedingstoffen, galstenen, gewichtsverlies, verminderde groei en een verminderde vruchtbaarheid. Ook hebben CF-patiënten een grotere kans op uitdroging bij warm weer vanwege de verhoogde afscheiding van water en zouten via de zweetklieren. In een later stadium van de ziekte kunnen CF-patiënten last krijgen van osteoporose, diabetes door verlittekening van de alvleesklier of leverziekte door verlittekening van de lever (=levercirrose).[8, 17-19]

CF is een ongeneeslijke en progressieve ziekte[17]. De meest voorkomende doodsoorzaken van CF zijn longfalen, longaanval en longontsteking[20, 19]. Om die reden is longfunctieverlies de best voorspeller van het ziektebeloop en de kans op sterfte[21, 22, 18]. De jaarlijkse achteruitgang in de longfunctie varieert tussen de 1 en 3%[23-26]. De ernst van de ziekte is afhankelijk van het soort mutatie[10-12, 14]. CF-Patiënten met een klasse I-III mutatie hebben vaak een ernstiger ziektebeeld met een snellere achteruitgang van de longfunctie dan patiënten met een klasse IV-VI mutatie[10-12, 14]. Er zijn ook patiënten met een zeer milde vorm van CF die weinig klachten van hun ziekte ervaren[14]. De gemiddelde levensverwachting in Nederland van CF-patiënten is de afgelopen 25 jaar toegenomen en ligt nu tussen de 42 en 52 jaar[20, 9]. De verwachting is dat dit de mediane levensverwachting de komende jaren steeds verder zal toenemen doordat steeds meer CF-patiënten worden behandeld met CFTR-modulatoren[20].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van CF is ongeveer 0,93 per 10.000 Europese inwoners[15]. In het Nederlandse CF-register zijn in 2023 de gegevens verzameld van 1656 mensen met CF[9]. Daarnaast waren er in het Nederlandse CF-register 43 kinderen met positieve hielprikscreening voor CF, maar waarbij de diagnose CF nog niet is bevestigd[9]. Aangezien mogelijk niet alle Nederlandse mensen met CF deelnemen aan het Nederlandse CF-register, schat de Nederlandse Cystische Fibrose Stichting (NCFS) op basis van data in het register dat er in 2023 1750 mensen met CF in Nederland waren[9]. Het merendeel van de CF-patiënten in Nederland heeft een F508del mutatie[9]. In 2022 waren er in het Nederlandse CF-register 122 CF-patiënten van 2 jaar en ouder die op beide allelen van het CFTR-gen een niet-F508del mutatie en minstens één niet-klasse I mutatie hadden.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van CF staat beschreven in de landelijke kwaliteitsstandaard cystische fibrose uit 2020. Deze is opgesteld door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de NCFS. De standaardbehandeling bij CF-patiënten bestaat uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzymsuppletietherapie). Vaccinatie wordt aanbevolen om het risico op infecties te verkleinen. Ook worden kracht- en cardiotraining aangeraden. Daarnaast wordt aangeraden om mogelijke gevolgen van CF op de lange termijn zoals diabetes en osteoporose te monitoren en te behandelen. Bij een longfunctie van lager dan 30% kan als laatste behandeloptie een longtransplantatie overwogen worden. Afhankelijk van het soort mutatie van het CFTR-gen gebruiken patiënten naast de standaardbehandeling ook een CFTR-modulator.[27]

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) wordt op dit moment alleen vergoed voor CF-patiënten van 2 jaar en ouder met ten minste één F508del mutatie (F/any). CF-patiënten zonder een F508del mutatie komen op dit moment niet in aanmerking voor behandeling met ELX/TEZ/IVA. Voor CF-patiënten met specifieke "gating" mutaties of een R117H mutatie is op dit moment ivacaftor monotherapie (IVA) de standaardbehandeling. De overige CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties worden op dit moment alleen behandeld met de standaard symptomatische behandeling. Voor een groot deel van CF-patiënten met twee klasse I mutaties is het gebruik van een CFTR-modulator niet zinvol aangezien zij geen CFTR-eiwit aanmaken. Zij zullen daarom niet behandeld gaan worden met een CFTR-modulator. Er zijn wel enkele CF-patiënten met specifieke klasse I mutaties waarbij nog wel CFTR-eiwit wordt aangemaakt[16]. Voor deze CF-patiënten zou behandeling met ELX/TEZ/IVA mogelijk wel zinvol kunnen zijn[16].

In dit rapport zal de beoordeling worden gesplitst in twee subgroepen. Voor CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties die niet in aanmerking komen voor IVA zal in dit rapport ELX/TEZ/IVA vergeleken worden met de standaard symptomatische behandeling. Voor CF-patiënten zonder een F508del mutatie met een specifieke "gating" of een R117H mutatie in het CFTR-gen zal ELX/TEZ/IVA vergeleken worden met IVA.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Aangezien de indicatie bestaat uit twee 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 (Kaftrio®) bij de behandeling van CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is vergeleken met standaard symptomatische behandeling?
2. Wat is de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) bij de behandeling van CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H mutatie of één specifieke "gating" mutatie voor wie ivacaftor monotherapie beschikbaar is vergeleken met ivacaftor monotherapie?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Als aanvulling op de standaard symptomatische behandeling bij CF-patiënten van 2 jaar en ouder met: 1. twee niet-F508del mutaties waarvoor nog geen CFTR-modulator beschikbaar is. 2. twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H mutatie of een specifieke "gating" mutatie waarvoor IVA beschikbaar is.
Interventie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA)
Controle-interventie	1. Standaard symptomatische behandeling 2. Ivacaftor (IVA)
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten – Longfunctie (gemeten met ppFEV1) – Aantal longaanvallen – Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore) Ongunstige effecten – Ernstige ongunstige effecten – Stakers als gevolg van ongunstige effecten.
Relevante follow-up duur	Voor de gunstige en ongunstige effecten is volgens de CHMP-richtlijn 'guideline clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis' een minimale follow-up duur van 6 maanden vereist[22]. Voor de ongunstige effecten is volgens de CHMP-richtlijn een minimale follow-up duur van 12 maanden vereist[22].

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat voor CF-patiënten met niet-508del mutaties die geen IVA kunnen gebruiken een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek haalbaar en wenselijk is. Voor CF-patiënten

met een R117H of een specifieke "gating" mutatie komt naar voren dat dubbelblind, direct vergelijkend onderzoek met IVA haalbaar en wenselijk is.

Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar is een RCT wel gewenst, maar mogelijk niet haalbaar. Bij jonge kinderen met CF is het mogelijk niet ethisch om te behandelen met placebo. Voor kinderen van 2 tot en met 5 jaar die IVA kunnen gebruiken is direct vergelijkend onderzoek mogelijk wel haalbaar.

2.1.3 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Longfunctie (ppFEV1) [cruciaal]

Het merendeel van de CF-patiënten krijgt op een bepaald moment van hun ziekte te maken met een achteruitgang van de longfunctie. Door de ophoping van taai slijm in de longen wordt het voor de longen steeds moeilijker om goed te werken. Ook zorgen steeds terugkerende longaanvallen en longontstekingen voor (blijvende) longschade. CF-patiënten met een mildere mutatie hebben op jonge leeftijd vaak een betere longfunctie, maar ook zij ervaren vanaf hun tienerleeftijd een geleidelijke achteruitgang van hun longfunctie. Longfalen, longaanval en longontsteking zijn de voornaamste doodsoorzaken van CF. De longfunctie is dan ook de belangrijkste voorspeller voor de ernst van de ziekte (morbiditeit) en de kans op sterfte (mortaliteit). Om die reden is het behouden of verbeteren van de longfunctie een van de belangrijkste behandeldoelen bij CF. Patiënten met een lagere longfunctie hebben namelijk een grotere kans op het optreden van ernstige longaanvallen en overlijden sneller.[19 21, 22]

Voor het meten van de longfunctie wordt spirometrie gebruik. Dit is een apparaat dat meet hoeveel lucht er wordt uitgeblazen in een minuut. De FEV1 is de maximale hoeveelheid lucht in liters dat na één diepe inademing in de eerste seconde van de test snel en geforceerd kan worden uitgeblazen. In de praktijk en in de klinische studies wordt de FEV1 weergegeven als het percentage van de voorspelde waarde (*percentage predicted FEV1*, ppFEV1).[18, 28]

Klinische relevantiegrens: Volgens de CHMP is enige statistisch significante verbetering van de ppFEV1 al klinisch relevant voor de patiënt[21]. De CHMP stelt dat de jaarlijkse achteruitgang van de longfunctie bij CF-patiënten gemiddeld 2,5% is[29]. Bij CF-patiënten met mildere mutaties is de jaarlijkse achteruitgang van de longfunctie lager[26, 25]. Op basis van wetenschappelijke studies ligt de jaarlijkse achteruitgang van de longfunctie bij CF-patiënten tussen de 1% en 3%[23]. Ook in de publicaties van de gerandomiseerde studies wordt een grens van 2,5% of hoger als klinisch relevant beschouwd[30, 31]. De CHMP stelt in haar richtlijn wel dat de longfunctie moet worden gemeten over een periode van minstens 6 maanden[22]. 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.

Aantal longaanvallen [cruciaal]

Het merendeel van de CF-patiënten heeft vanaf jonge leeftijd al te maken met acute longaanvallen waarbij de luchtwegklachten van CF tijdelijk verergeren[19, 18, 21]. Longaanvallen worden in de wetenschappelijke literatuur ook wel pulmonale exacerbaties genoemd[19, 18, 21]. Met elke longaanval wordt de kans op blijvende schade aan de longen groter[19, 18, 21]. Ook is er een kans op overlijden door een longaanval bij CF-patiënten met een zeer slechte longfunctie. Het verminderen en voorkomen van longaanvallen is dan ook een behandeldoel van CF[32]. Ook stelt de CHMP dat in wetenschappelijk onderzoek een verbetering van de longfunctie moet worden bevestigd door een effect op harde klinische uitkomstmaten zoals de tijd tot de eerste longaanval, het aantal longaanvallen, het percentage patiënten met minder longaanvallen, ziekenhuisopnames vanwege longaanvallen of het aantal longaanvallen waarvoor een antibioticum nodig was[22, 21].

Voor het aantal longaanvallen is geen klinisch relevantiegrens vastgesteld.

Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore domein luchtwegklachten) [cruciaal]
De kwaliteit van leven van CF-patiënten kan worden bepaald met de herziene Cystische Fibrose vragenlijst (*Cystische Fibrosis Questionnaire-revised*, CFQ-R)[33]. Dit is een kwaliteit van vragenlijst die gevalideerd is voor het meten van de kwaliteit van leven bij CF-patiënten met Cystische Fibrose[33].

In wetenschappelijke studies wordt vaak alleen de score van één specifiek domein van deze vragenlijst vermeld. Dit is de score van het domein voor de luchtwegklachten. Het domein van de luchtwegklachten bestaat uit 6 vragen[33]. De schaal van deze score loopt van 0 tot 100, waar hogere scores een hogere kwaliteit van leven aangeven met betrekking tot de luchtwegklachten[33, 22, 21]. De EMA beschouwt de score van de CFQ-R voor het domein van de luchtwegklachten meer als een symptoomscore die de aanwezigheid en ernst van de luchtwegklachten meet dan als een kwaliteit van leven score[21, 22]. Daarbij kan wel worden gesteld dat een vermindering van de luchtwegklachten mogelijk ook leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven[21, 22].

Klinische relevantiegrens: In de wetenschappelijke literatuur wordt bij CF-patiënten met een stabiele ziekte een verschil van 4 punten op de CFQ-R symptoomscore voor het domein van de luchtwegklachten gezien als een klinisch relevant[34, 21, 22].

Ongunstige effecten
De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige 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 geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ELX/TEZ/IVA en IVA bij CF-patiënten vanaf 2 jaar met niet-F508del mutaties. 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 bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies waarin ELX/TEZ/IVA is vergeleken met standaard symptomatische behandeling (placebo) of ivacaftor monotherapie bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties
2. Klinische studies van ELX/TEZ/IVA en IVA waarin beide geneesmiddelen zijn vergeleken met standaard symptomatische behandeling (placebo) bij CF-patiënten met een R117H mutatie of een specifieke "gating" (klasse III) mutatie waarvoor ivacaftor geregistreerd is.

3. Observationele studies van ELX/TEZ/IVA waarin CF-patiënten met een R117H mutatie of een specifieke "gating" (klasse III) mutatie waarvoor ivacaftor geregistreerd is, werden geïncludeerd.

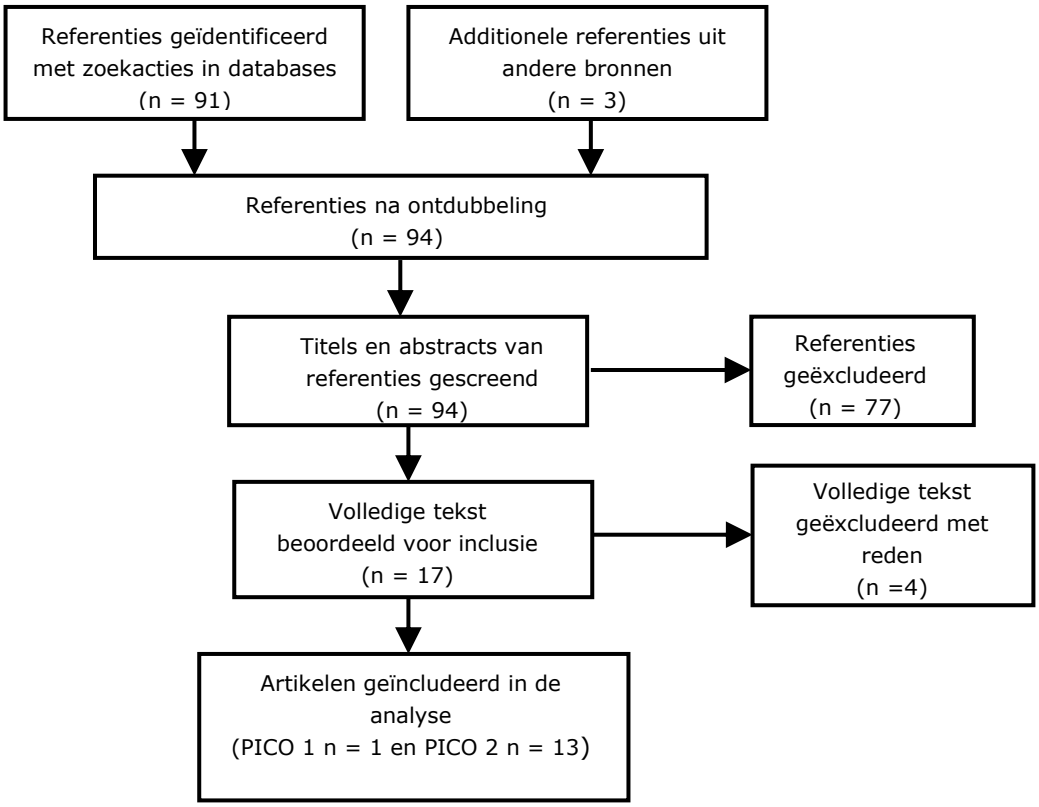
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen (posters, abstracts)
- Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)
- Case reports en case series

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 91 referenties, waarvan 91 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer van de twee PICO's weer. Daarnaast werden er 8 studies meegenomen 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 twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is

Er is één gerandomiseerde studie waarin ELX/TEZ/IVA is vergeleken met placebo bij CF-patiënten vanaf 6 jaar met niet-F508del mutaties waarvoor geen CFTR-modulator beschikbaar is[15, 35]. Er is geen onderzoek uitgevoerd bij kinderen jonger dan 6 jaar met deze mutaties.

Studie 124

De effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met niet-F508del mutaties is onderzocht in één dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie. CF-patiënten met niet-F508del mutaties waarvoor een CFTR-modulator beschikbaar was, mochten niet deelnemen aan het onderzoek. Ook CF-patiënten met twee klasse I mutaties werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Inclusiecriteria waren bewezen CF, een stabiele ziekte, een ppFEV1 tussen 40% en 100% en een ELX/TEZ/IVA gevoelige niet-F508del mutatie. In de studie werd gebruik gemaakt van een specifieke lijst met ELX/TEZ/IVA gevoelige mutaties. Deze mutaties waren geclassificeerd als ELX/TEZ/IVA gevoelige mutaties in een in-vitro studie waarin gebruik gemaakt werd van Fischer Rat

Schildklier cel systeem (*Fischer Rat Thyroïd,* FRT). Ook mochten patiënten met vier specifieke non-canonical splice mutaties, waarvan in onderzoek was vastgesteld dat er nog kleine hoeveelheid CFTR-eiwit werd aangemaakt, deelnemen aan het onderzoek. Patiënten met levercirrose, een orgaan- of stamceltransplantatie, een longontsteking veroorzaakt door micro-organismen die zorgen voor snelle afname van de longfunctie of een pulmonale exacerbatie of luchtweginfectie in de afgelopen 28 dagen mochten niet deelnemen aan het onderzoek. Ook zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding gaven konden niet deelnemen aan het onderzoek.

Patiënten werden willekeurig verdeeld (verhouding 2:1) over twee behandelarmen (ELX/TEZ/IVA en placebo). Patiënten van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van 30 kg of hoger kregen één maal daags 200 mg elexacaftor, één maal daags 100 mg tezacaftor en twee maal daags 150 mg ivacaftor of gematchte placebo. Patiënten van 6 tot en met 11 jaar met een lichaamsgewicht van lager dan 30 kg kregen één maal daags 100 mg elexacaftor, één maal daags 50 mg tezacaftor en twee maal daags 75 mg ivacaftor of gematchte placebo. De behandelduur in de studie was 24 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 125) waarin alle patiënten behandeld werden met ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken.[15, 35]

De primaire uitkomstmaat van de studie was de longfunctie (gemeten met ppFEV1). De CFQ-R symptoomscore, het aantal longaanvallen, de zweetchlorideconcentratie en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten van de studie.[15, 35]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van deze studie.

3.2.2 CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke "gating" mutatie

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken waarin ELX/TEZ/IVA direct is vergeleken met IVA bij CF-patiënten met een R117H mutatie of één specifieke "gating" mutatie. Voor IVA zijn er verschillende gerandomiseerde placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij deze patiëntenpopulatie. Dit zijn de vier verschillende studies STRIVE, ENVISION, KONNEKTION en KONDUCT. Er zijn wel enkele observationele studies die gekeken hebben naar de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties waarin ook patiënten werden meegenomen die eerder in aanmerking kwamen voor behandeling met ivacaftor.

<u>Studie 102 en studie 116 (ELX/TEZ/IVA versus placebo)</u>

Studie 102[30] en studie 116[36] zijn twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie waarin ELX/TEZ/IVA is vergeleken met placebo bij CF-patiënten met een F508del mutatie en een minimale functie mutatie (klasse I of II) (F/MF). Studie 102[30] is een RCT bij patiënten vanaf 12 jaar en studie 116[36] is een RCT bij patiënten van 6 t/m 11 jaar. Beide studies zijn gebruikt in eerdere beoordelingen van ELX/TEZ/IVA[3, 5]. Beide studies hadden een follow-up duur van 24 weken. De primaire uitkomstmaat van studie 102 was de longfunctie (gemeten met de ppFEV1) en van studie 116 was dat de longklaring (LCI2,5). Een beknopte samenvatting van de studieopzet is te vinden in bijlage 2. Voor een uitgebreide beschrijving van deze studies wordt verwezen naar de eerdere farmacotherapeutische beoordelingen[3, 5].

<u>STRIVE, ENVISION, KONNEKTION en KONDUCT (IVA versus placebo)</u>

STRIVE[37, 38], ENVISION[39] en KONDUCT[40] zijn drie dubbelblinde placebogecontroleerde, multicenter fase III studies waarin IVA is vergeleken met placebo bij CF-patiënten met een stabiele ziekte en specifieke mutaties. Aan de STRIVE[37, 38] en ENVISION[39] studie konden CF-patiënten deelnemen met een G551D mutaties en beide studies hadden een follow-up duur van 48 weken. STRIVE[37, 38] includeerde patiënten vanaf 12 jaar en ENVISION[39] includeerde kinderen van 6 t/m 11 jaar. KONDUCT[40] is een studie bij CF-patiënten vanaf 6 jaar met een R117H mutatie en deze studie had een follow-up duur van 24 weken. En KONNEKTION[41] is een dubbelblinde gerandomiseerde cross-over studie bij CF-patiënten vanaf 12 jaar met één niet-G551D "gating" mutatie en deze studie had een follow-up duur van 8 weken. Patiënten met een

G551D mutatie konden niet deelnemen aan de KONDUCT[40] of KONNEKTION studie[41]. Alle vier studies hadden de longfunctie (gemeten met de ppFEV1) als primaire uitkomstmaat[37-41]. Een beknopte samenvatting van de studieopzet is te vinden in bijlage 2.Voor een uitgebreide beschrijving van deze studies wordt verwezen naar de eerdere farmacotherapeutische beoordelingen[42, 43].

Observationele studies van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties waaronder ook CF-patiënten met een "gating" of een R117H mutatie

Er zijn enkele observationele studies van ELX/TEZ/IVA beschikbaar waarin ook CF-patiënten werden geïncludeerd die met IVA behandeld konden worden. **Cromwell et al. 2024**[44] is een retrospectieve observationele studie waarin data uit het CF-register van de Verenigde staten werd gebruikt[44]. Deze observationele studie onderzocht het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties waaronder ook patiënten die overstapten van IVA en TEZ/IVA naar ELX/TEZ/IVA[44]. In de studie van Cromwell et al. 2024 werd onder andere het effect van ELX/TEZ/IVA onderzocht op de longfunctie, het aantal longaanvallen waarvoor een intraveneus antibioticum nodig was en de BMI[44]. Er werden meerdere subgroep-analyses uitgevoerd waaronder een voor CF-patiënten die wel/geen andere CFTR-modulator hadden gebruikt[44]. In de EPAR staat ook informatie vermeld uit de **VX22-CFD-016** studie[15, 45]. Dit een studie die net als de studie van **Cromwell et al. 2024** gebruik heeft gemaakt van data uit het CF-register van de Verenigde Staten alleen over een andere tijdsperiode[15, 45]. Ook in de kleine retrospectieve studies van **Livnat et al. 2022**[46] (N=16) en **Sütering et al. 2024**[46] (N=6) werd gekeken naar het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties. Beide studies includeerden één patiënt met een "gating" mutatie (S549R of G551D) die eerder behandeld werd met IVA[47, 46].

Burgel et al. 2023[48] en **Burgel et al. 2024**[48] zijn twee observationele studies met data van respectievelijk het Franse compassionate use programma en het uitgebreide Franse compassionate use programma. Aan het Franse Compassionate Use programma konden CF-patiënten van 12 jaar en ouder deelnemen met niet-F508del mutaties met een zeer gevorderde ziekte die een zeer slechte longfunctie hadden (ppFEV1< 40%) of die in aanmerking kwamen voor een longtransplantatie[49]. Later werd het Franse Compassionate Use programma uitgebreid voor CF-patiënten vanaf 6 jaar met niet-F508del mutaties met een ppFEV1≥ 40%[48]. Alleen CF-patiënten met twee bewezen niet ELX/TEZ/IVA gevoelige mutaties konden niet deelnemen aan het programma[48]. Alle patiënten in het Franse Compassionate Use programma kregen een behandeling van 4 tot 6 weken waarna werd beoordeeld door een panel van artsen of er voldoende effect van de behandeling met ELX/TEZ/IVA[49, 48]. CF-patiënten met voldoende effect van de behandeling konden de behandeling met ELX/TEZ/IVA voortzetten en het effect van de behandeling werd twee maanden later weer geëvalueerd[48]. De artsen in het panel beoordeelden de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA aan de hand van het medische dossier van de patiënt en hierbij werd gekeken naar de klinische symptomen, het gewicht, de gebruikte medicijnen, de ppFEV1, de zweetchlorideconcentratie en CT-scans[48]. Bij het beoordelen van de effectiviteit van de behandeling werd geen gebruik gemaakt van afkapwaarden voor de longfunctie en de zweetchlorideconcentratie[48]. De longfunctie, de zweetchlorideconcentratie en het gewicht waren de uitkomstmaten in de beide studies[48]. Aan beide studies namen CF-patiënten deel die eerder waren behandeld met ivacaftor en de afzonderlijke effecten bij deze mutaties worden vermeld in de studies[48].

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, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

3.3.1 CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is

Longfunctie (ppFEV1)

In studie 124 was de gemiddelde absolute verandering van de ppFEV1 ten opzichte van de baselinewaarde was na 24 weken +8,9% (95% BI: 7,7;10,0) in de ELX/TEZ/IVA groep en -0,4% (95% BI: -2,0;1,3) in de placebogroep. Het gemiddeld verschil (MD) tussen ELX/TEZ/IVA en placebo was + 9,2% (95% BI: 7,2;11,3).[15, 35]

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de patiëntpopulatie uit de studie niet geheel overeenkomt met de patiëntenpopulatie uit de PICO (indirect bewijs).

GRADE-conclusie:

ELX/TEZ/IVA resulteert vergeleken met standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verbetering/verhoging van de longfunctie bij CF-patiënten vanaf 2 jaar met niet-F508del mutaties waarvoor geen CFTR-modulator beschikbaar is.

Aantal longaanvallen

Na 24 weken in studie 124 waren er 21 longaanvallen in de ELX/TEZ/IVA groep en de 40 longaanvallen in de placebogroep[15, 35]. 18 patiënten (8,8%, N=205) in de ELX/TEZ/IVA groep en 26 patiënten (25,5%, N=102) in de placebogroep hadden minstens één longaanval[15, 35]. Voor de kans op een longaanval is door het Zorginstituut een relatief risico (RR) berekend[50] van 0,34 (95% BI: 0,20;0,60). Het geschatte aantal longaanvallen per jaar was 0,17 in de ELX/TEZ/IVA groep en 0,63 in de placebogroep. De *rate ratio* in studie 124 was 0,28 (95% BI: 0,15;0,51)[15, 35].

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de patiëntpopulatie uit de studie niet geheel overeenkomt met de patiëntenpopulatie uit de PICO (indirect bewijs).

GRADE-conclusie:

ELX/TEZ/IVA resulteert vergeleken met standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van het aantal longaanvallen bij CF-patiënten vanaf 2 jaar met niet-F508del mutaties waarvoor geen CFTR-modulator beschikbaar is.

Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore domein luchtwegklachten)

Na 24 weken in studie 124 was de verandering in de CFQ-R score van het domein voor de luchtwegklachten +17,5 punten (95% BI: 15,2;19,8) in de ELX/TEZ/IVA groep en -2,0 punten (95% BI: -5,2;1,3) in de placebogroep. Het gemiddeld verschil (MD) tussen ELX/TEZ/IVA en placebo was +19,5 punten (95% BI: 15,5;23,5).[15, 35]

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de patiëntpopulatie uit de studie niet geheel overeenkomt met de patiëntenpopulatie uit de PICO (indirect bewijs).

GRADE-conclusie:

ELX/TEZ/IVA resulteert vergeleken met standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante vermindering van luchtwegklachten bij CF-patiënten vanaf 2 jaar met niet-F508del mutaties waarvoor geen CFTR-modulator beschikbaar is.

3.3.2 *CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke "gating" mutatie*

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd die het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke "gating" mutatie hebben onderzocht. Van IVA zijn er wel meerdere placebogecontroleerde studies bij deze patiëntenpopulatie[37-41]. Er zijn voor ELX/TEZ/IVA wel gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij andere patiëntpopulaties[30, 36, 15, 35]. Daarbij is ook het bewijs uit observationele studies voor ELX/TEZ/IVA zeer beperkt. Het Zorginstituut heeft besloten om voor deze PICO geen GRADE beoordeling uit te voeren, omdat de onzekerheden over de kwaliteit van het bewijs dusdanig groot zijn dat dit leidt tot een zeer lage kwaliteit van bewijs. Om die reden wordt hier enkel een uiteenzetting gemaakt van het beschikbare bewijs voor deze patiëntpopulatie.

Placebogecontroleerde studies van ELX/TEZ/IVA en IVA

Placebogecontroleerde studies van ELX/TEZ/IVA en IVA laten wisselend effect zien voor de verschillende mutaties (Tabel 3 en 4). Ook in een eerdere beoordeling bij CF-patiënten met een F/RF en een F/G mutatie werd gevonden dat het effect van ELX/TEZ/IVA zeer wisselend is[4]. Bij CF-patiënten met een F/RF mutatie was ELX/TEZ/IVA minder effectief dan bij CF-patiënten met een F/G mutatie, een F/MF mutatie of een F/F mutatie[4]. Ditzelfde wordt ook gezien bij IVA voor de R117H mutatie in de KONDUCT studie[40]. Daar is het effect van IVA vele malen lager dan in de studies voor CF-patiënten met een "gating" mutatie[37-41]. Er moet hierbij wel worden opgemerkt dat er ook CF-patiënten met een F508del mutatie deelnamen aan de placebogecontroleerde studies van IVA[37-41]. IVA is namelijk de eerste CFTR-modulator die is onderzocht in wetenschappelijke studies. Aangezien IVA alleen werkt op het openen van het chloridekanaaltje werd er maar bij een beperkt aantal mutaties een klinisch relevant effect gevonden[42]. Dit waren de "gating" mutaties waarbij vooral de werking van het CFTR-eiwit het probleem was en minder de hoeveelheid CFTR-eiwit op het celmembraan.

Tabel 3: Resultaten voor de relevante gunstige effecten uit de placebogecontroleerde studies van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/MF of specifieke niet-F508del mutaties

Studie	**VX17-445-102 Middleton et al. 2019[30]**	**VX19-445-116 Mall et al. 2022[36]**	**VX21-445-124 EPAR[15, 35]**
Mutatie	F/MF	F/MF	Niet-F508del
Leeftijd	12 jaar en ouder	6 t/m 11 jaar	6 jaar en ouder
Vergelijking	ELX/TEZ/IVA versus PBO	ELX/TEZ/IVA versus PBO	ELX/TEZ/IVA versus PBO
Follow-up duur	24 weken	24 weken	24 weken
Longfunctie (ppFEV1)	MD: + 13,8% (95% BI: 12,1;15,8)	MD: +11,0% (95% BI: 6,9;15,1)	MD: + 9,2% (95% BI: 7,2;11,3)
Jaarlijks aantal longaanvallen	ELX/TEZ/IVA: 0,37 events/jaar PBO: 0,98 events/jaar *Rate Ratio* 0,37 (95% BI: 0,25;0,55)	Niet gemeten	ELX/TEZ/IVA: 0,17 events/jaar PBO: 0,63 events/jaar *Rate ratio* 0,28 (95% BI: 0,15;0,51)
Kans op longaanvallen	RR berekend[50] door ZIN: 0,41 (95% BI: 0,29;0,60)	Niet gemeten	RR berekend[50] door ZIN: 0,34 (95% BI: 0,20;0,60)
Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore)	MD: +20,1 (95% BI: 16,9;23,2)	MD: +5,5 punten (95% BI: 1,0;10,0)	MD: +19,5 punten (95% BI: 15,5;23,5)

Tabel 4: Resultaten voor de relevante gunstige effecten uit de placebogecontroleerde studies van IVA bij CF-patiënten met een "gating" of een R117H mutatie

Studie	STRIVE[37, 38]	ENVISION[39]	KONNEKTION[41]	KONDUCT[40]
Mutatie	G551D Klasse III mutatie	G551D Klasse III mutatie	Niet-G551D "gating" Klasse III mutatie	R117H Klasse IV mutatie
Leeftijd	12 jaar en ouder	6 t/m 11 jaar	12 jaar en ouder	6 jaar en ouder
Vergelijking	IVA versus PBO	IVA versus PBO	IVA versus PBO	IVA versus PBO
Follow-up duur	48 weken	48 weken	8 weken	24 weken
Longfunctie (ppFEV1)	MD: +10,5% (95% BI: 8,5; 12,5)	MD: +10,0% (95% BI: 4,5; 15,5)	MD: +10,68% (95% BI: 7,26; 14,1)	MD: +2,1% (95% BI: -1,13; 5,35) NS 6 t/m 11 jaar MD: -6,3% (95% BI: -11,96; -0,71) 12 jaar en ouder MD: + 5,0% (95% BI: 1,15; 8,78)
Jaarlijks aantal longaanvallen	IVA: 0,59 events/jaar PBO: 1,38 events/jaar	Niet bepaald	Niet bepaald	IVA: 0,249 events/jaar PBO: 0,295 events/jaar *Rate Ratio* 0,84 (95% BI: 0,41; 1,73)
Kans op longaanvallen	RR berekend[50] door ZIN: 0,60 (95% BI: 0,42; 0,86)	RR berekend[50] door ZIN: 1,33 (95% BI: 0,33; 5,38) NS	RR berekend[50] door ZIN: 0,79 (95% BI: 0,37; 1,70) NS	RR berekend[50] door ZIN: 0,87 (95% BI: 0,45; 1,67) NS
Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore)	MD: +8,6 punten (95% BI: 5,3; 11,9)	MD: +5,1 punten (95% BI: -1,6; 11,8) NS	MD: +9,6 punten (95% BI: 4,5; 14,7)	MD: +8,4 (95% BI: 2,17; 14,61) 6 t/m 11 jaar MD: -6,1 punten 12 jaar en ouder MD: +12,6 punten (95% BI: 5,82; 20,25)

Wanneer de placebogecontroleerde RCTs van ELX/TEZ/IVA en IVA naast elkaar worden gelegd, kan niet met zekerheid worden gesteld dat CF-patiënten met een R117H of een specifieke gating mutatie meer effect zullen ervaren op ELX/TEZ/IVA ten opzichte van IVA. Daarbij laten de studies van beiden middelen zien dat het effect op de relevante uitkomsten zeer kan variëren tussen CF-patiënten met verschillende mutaties.

<u>Observationele studies van ELX/TEZ/IVA</u>
Er zijn de afgelopen jaren meerdere observationele onderzoeken uitgevoerd bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties. Er zijn echter geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij CF-patiënten met mutaties die op dit moment behandeld worden met IVA. Meerdere onderzoeken includeerden wel CF-patiënten die voorafgaand aan de behandeling met ELX/TEZ/IVA IVA gebruikten[44, 15, 47, 46, 49, 48]. Dit kan informatie geven over de toegevoegde waarde van ELX/TEX/IVA bij patiënten die nu behandeld kunnen worden met IVA.

CF-register van de Verenigde Staten
De studies van Cromwell et al. 2024[44] en VX22-CFD-016[45] hebben beiden gekeken naar het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie en het aantal longaanvallen bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties (tabel 5). De onderzochte periode verschilt tussen beide studies en in de studie van Cromwell et al. 2024 werden meer patiënten geïncludeerd. Beide studies laten een

ongeveer even groot effect zien van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie en het jaarlijks aantal longaanvallen[15, 44]. In de studie van Cromwell et al. 2024 werd er geen klinisch relevante verbetering van de longfunctie gevonden bij CF-patiënten die eerder IVA of TEZ/IVA konden gebruiken[44]. Bij deze patiënten werd er wel een klinisch relevant effect gevonden op het aantal longaanvallen[44]. Ook in VX22-CFD-016 was het effect bij patiënten die al eerder een CFTR-modulator hadden gebruikt lager[15]. Er zijn echter wel verschillen tussen CF-patiënten die behandeld worden in de Verenigde Staten en in Europa[48]. De Food and Drug Administration (FDA) heeft IVA en TEZ/IVA voor meer verschillende niet-F508del mutaties goedgekeurd dan de EMA in Europa[48]. Dus de patiënten die in deze registerstudies IVA of TEZ/IVA gebruiken, zijn niet geheel gelijk aan de patiënten die in Europa IVA gebruiken. TEZ/IVA is in Europa alleen beschikbaar voor CF-patiënten met een F/F of een F/RF mutatie[51].

Tabel 5: Resultaten voor de relevante uitkomstmaten uit twee observationele studies die data gebruikten uit het CF-register van de Verenigde staten

Studie	Cromwell et al. 2024[44]	VX22-CFD-016 (EPAR)[15, 45]
Aantal patiënten	815 420 met eerder gebruik TEZ/IVA of IVA	422 234 met eerder gebruik CFTR-modulator
Mutatie	Niet-F508del mutaties	Niet F508del mutaties
Leeftijd	6 jaar en ouder	6 jaar en ouder
Longfunctie (ppFEV1)	Alle patiënten MD: +3,39% (95% BI: 2,14; 4,64) Eerder gebruik IVA of TEZ/IVA MD: +2,39% (95% BI: 0,68; 4,09)	Alle patiënten MD: + 4,53% (95% BI: 3,50; 5,56) Eerder gebruik IVA of TEZ/IVA MD: +3,32% (95% BI: 2,06; 4,58)
Aantal longaanvallen waarvoor intraveneuze antibiotica nodig waren	Alle patiënten Rate ratio: 0,39 (95% BI: 0,29; 0,53) Eerder gebruik IVA of TEZ/IVA Rate Ratio: 0,42 (95% BI: 0,31; 0,57)	Jaarlijks aantal longaanvallen Voor gebruik ELX/TEZ/IVA: 0,43 events/jaar Na gebruik ELX/TEZ/IVA: 0,20 events/jaar Alle patiënten Rate Ratio: 0,47(95% BI: 0,38; 0,58)

Franse Compassionate Use Programma

Er zijn twee observationele studies gepubliceerd van het Franse compassionate use programma voor CF-patiënten met niet-F508del mutaties[49, 48]. In de studie van Burgel et al. 2023 werd gevonden dat ongeveer de helft van de patiënten voldoende reageerde op behandeling met ELX/TEZ/IVA[49]. Deze patiënten konden na de proefbehandeling het gebruik ELX/TEZ/IVA continueren (tabel 6)[49]. Alle CF-patiënten die voorheen IVA gebruikten in de studie van Burgel et al. 2023 werden beoordeeld als responder[49]. Bij deze patiënten werd er vooral een effect gevonden op de zweetchlorideconcentratie en een vermindering van zelf-gerapporteerde luchtwegklachten[49]. Er werd voor deze patiënten geen relevant effect gevonden op de longfunctie (+1,0% [IQR: -1; 2,0]) [49]. Bij enkele individuele patiënten was er wel een klinisch relevante verbetering van de longfunctie, echter werd bij geen van deze patiënten een longfunctieverbetering gevonden van groter dan 10%[49]. Dit was wel het geval bij CF-patiënten die niet eerder behandeld met een CFTR-modulator[49].

Een tweede studie van Burgel et al. 2024[48] had ongeveer dezelfde resultaten als de studie van Burgel et al. 2023[49] (Tabel 6). In deze studie waren er wel meer CF-patiënten die werden aangemerkt als responder. 32 van de 36 patiënten die voorheen IVA gebruikten hadden na de proefbehandeling voldoende effect van ELX/TEZ/IVA en werden aangemerkt als responder[48]. In tegenstelling tot de studie van Burgel et al. 2023 werd er wel een klinisch relevante verbetering van de longfunctie gevonden[48]. Dit effect was wel lager dan bij de patiënten die geen CFTR-modulator gebruikt hadden[48]. Als wordt gekeken naar de resultaten voor de individuele CF-patiënten dan is het effect zeer gevarieerd, aangezien niet alle patiënten een klinisch relevant effect op de longfunctie ervaren[48]. De vier patiënten met onvoldoende effect van ELX/TEZ/IVA staakten de behandeling met ELX/TEZ/IVA en wisselden terug naar IVA[48].

Tabel 6: Resultaten voor de gunstige effecten uit de twee publicaties van het Franse Compassionate Use Programma en het uitgebreide Franse Compassionate Use Programma

	Burgel et al. 2023[49]	Burgel 2024[48]
Aantal patiënten	84 Responders: 45 Niet-responders: 39	479 Responders: 290 Niet-responders: 189
Mutatie	Niet-F508del met gevorderde longziekte	Niet-F508del
Leeftijd	12 jaar en ouder	6 jaar en ouder
Longfunctie (ppFEV1)	Alle patiënten Mediaan: +5,0% (IQR: 1,0; 11,0) Responders Mediaan: +10,0% (IQR: 6,0; 20,5) Niet-Responders Mediaan: +1,0% (IQR: -2; 3)	Responders met niet FDA goedgekeurde mutatie Mediaan: +13,2% (IQR: 11,4; 15,0, N= 177) Responders met FDA goedgekeurde mutatie, CFTR-naïef Mediaan: +11,1% (IQR: 8,4; 13,7, N= 81) CF-Patiënten (wel/geen respons) die voorheen IVA gebruikten Mediaan: +4,9% (IQR: 2,0; 7,7. N=36) Niet-Responders met niet FDA goedgekeurde mutatie Mediaan: +1,6% (IQR: 0,5; 2,8, N=183)
Zweetchloride-concentratie	Alle patiënten Mediaan: -13,0 mmol/l (IQR: -36,0; -3,0) Responders Mediaan: -30,0 mmol/l (IQR: -43,0; -14,0) Niet-Responders Mediaan: +3,0 mmol/l (IQR: -2,0; 10,0)	Responders met niet FDA goedgekeurde mutatie, CFTR-naïef Mediaan: -20,5 mmol/l (IQR: -23,8; -17,2, N=177) Responders met FDA goedgekeurde mutatie, CFTR-naïef Mediaan: -44,5 mmol/l (IQR: -49,8; -39,1, N=81) CF-Patiënten (wel/geen respons) die voorheen IVA gebruikten Mediaan: -11,2 mmol/l (IQR: -7,5; -15,0, N=36) Niet-Responders met niet FDA goedgekeurde mutatie Mediaan: -1,8 mmol/l (IQR: -3,9; 0,3, N=183)

Livnat et al. 2022[46] en Sütering et al. 2024[46]
In de twee kleine retrospectieve studie van Livnat et al. 2022[46] en Sütering et al. 2024[46] werden ook CF-Patiënten geïncludeerd die IVA gebruikten. In de studie van Livnat et al. 2022 verbeterde na 3-6 maanden ELX/TEZ/IVA de longfunctie statistisch significant (p=0,058) van 66,3% (SD= 25) naar 72,4% (SD=29%)[47]. Ook daalde het aantal longaanvallen[47]. Bij CF-patiënten die voorheen IVA of TEZ/IVA werd geen effect gevonden op de longfunctie of het aantal longaanvallen[47].

In de studie van Sütering et al. 2024 was er na 12 maanden behandeling met ELX/TEZ/IVA een klinisch relevant effect gevonden op de longfunctie (mediaan +18% [IQR: 9; 22%]). Het effect was echter niet significant. Bij twee eerdere meting na 3 maanden (mediaan 11% [IQR: 9–15%]) en 6 maanden behandeling (mediaan 12% [IQR: 1–16%]) werd er wel een klinisch relevante en statistisch significante verbetering gevonden van de longfunctie. De CFQ-R score verbeterde klinisch relevant met 33 punten (IQR: 22; 67) na 6 tot 8 maanden behandeling met ELX/TEZ/IVA. De verbetering van de longfunctie was lager bij de CF-patiënt die eerder IVA had gebruikt, maar het gevonden effect was nog steeds klinisch relevant (toename tussen de 8 en 9%).[46]

Uit de resultaten van de observationele studies kan worden opgemaakt dat sommige CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke "gating" mutatie mogelijk meer baat zouden kunnen hebben bij ELX/TEZ/IVA ten opzichte van IVA. Er zijn echt ook patiënten die al voldoende baat hebben bij IVA en geen klinisch relevante verbetering ervaren na het switchen naar ELX/TEZ/IVA. Er is dus veel variatie tussen patiënten.

3.3.3 *Overige overwegingen*

CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één N1303K mutatie

CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan een N1303K mutatie konden deelnemen aan de ongecontroleerde studie van Solomon et al. 2023. De N1303K mutatie is een klasse II mutatie en staat bekend als één van de veelvoorkomende mutaties bij CF-patiënten met een ernstige vorm van CF. De N1303K mutatie heeft net als de F508del mutatie zowel invloed op de hoeveelheid CFTR-eiwit het celmembraan als de werking van het CFTR-eiwit.[52]

In de studie van Solomon werd gevonden dat ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een N1303K mutatie zorgde voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en een klinisch relevante vermindering van luchtwegklachten (tabel 7) [52]. Er werd geen effect gevonden op de zweetchlorideconcentratie in tegenstelling tot CF-patiënten met een F508del mutatie[52]. Hiermee wordt bevestigd dat een effect op de zweetchlorideconcentratie niet altijd voorspellend is voor een effect op de longfunctie[53]. Om die reden adviseerde de CHMP dat bij zeldzame mutaties een proefbehandeling een geschiktere methode is dan het in-vitro testen van het effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie[15]. Volgens de CHMP kunnen deze testen enkel gebruikt worden om CF-patiënten te vinden die mogelijk kunnen reageren op behandeling met ELX/TEZ/IVA, maar mogen ze niet gebruikt worden om patiënten uit te sluiten van behandeling[15].

Tabel 7: Resultaten voor de gunstige effecten uit de studie van Solomon et al. 2023[52]

Studie	Solomon et al. 2023[52]
Aantal patiënten	20
Mutatie	N1303K
Leeftijd	12 jaar en ouder
Follow-up duur	28 dagen
Longfunctie (ppFEV1)	+9,5% (95% BI: 6,7;12,3)
Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore)	+20,8 punten (95% BI: 11,9;29,8)
Zweetchlorideconcentratie	-1,1 mmol/l (95% BI: -5,3;3,1)

Verschil in effect tussen CF-patiënten met verschillende soorten CFTR-mutaties

De resultaten uit verschillende gerandomiseerde en observationele studies laten zien dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie en de zweetchlorideconcentratie kan variëren tussen CF-patiënten[44, 15, 47, 46, 49, 48]. Er zijn patiënten die mogelijk geen baat hebben van een behandeling met ELX/TEZ/IVA. In de resultaten voor de afzonderlijke mutaties in studie 124 (in tabel 12 en 13 van de EPAR op pagina 51/119) is te zien dat er meerdere mutaties zijn zoals D1152H, L206W en R1066H waarbij minder verbetering van de longfunctie werd waargenomen ten opzichte van de andere mutaties[15]. Bij CF-patiënten met één P5L mutatie ging de gemiddelde longfunctie zelfs achteruit[15]. Dit werd ook vastgesteld in de observationele studies bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties[15]. Ook in deze studies waren er individuele patiënten die geen effect hadden van de behandeling met ELX/TEZ/IVA[15].

Het verschil in effect van ELX/TEZ/IVA is ook biologisch te verklaren. CF-patiënten met mildere mutaties waarbij er voldoende werkzaam CFTR aanwezig is, hebben vaak minder luchtwegklachten en een langzamere achteruitgang van de longfunctie[10-12, 14]. Bij de R117H mutatie - een bekende residuale functie mutatie - is de ernst van CF afhankelijk van de mutatie in het tweede allel van het CFTR-gen[40, 27]. Zo zijn er patiënten met R117H mutaties die niet behandeld hoeven te worden voor CF. Ook de resultaten van de afzonderlijke mutaties in de VX22-CFD-016 studie laten zien dat de toegevoegde waarde van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een R117H mutatie die behandeld werden met IVA mogelijk niet klinisch relevant is[15]. Ook in de KONDUCT studie van IVA was het effect op de longfunctie zeer wisselend tussen CF-patiënten met een R117H mutatie[40]. Bij kinderen van 6 t/m 11 jaar werd hier zelfs geen effect gevonden op de longfunctie. De studie van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/RF mutatie liet ook zien dat er verschil is in effect tussen CF-patiënten met een residuale functie mutatie

(F/RF) en CF-patiënten met minimale functie mutaties (F/F, F/MF en F/G), ondanks dat al deze patiënten ook een F508del mutatie (klasse II) in het gen hadden[4].

Deze zelfde onzekerheid speelt ook bij patiënten met "gating" mutaties die op dit moment al kunnen worden behandeld met IVA. Het is de vraag in hoeverre ELX/TEZ/IVA een toegevoegd effect heeft bij deze patiëntengroep. Bij patiënten waar er met name een probleem is met de werking van het chloridekanaal is te verwachten dat IVA mogelijk al voldoende effect heeft. Het effect op de longfunctie is bij deze populatie namelijk al bijna even hoog als studies van ELX/TEZ/IVA bij patiënten met een F/MF of andere niet-F508del mutaties. Een RCT van TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/G mutatie vond geen klinisch relevant effect van duale therapie ten opzichte van monotherapie[54]. Elexacaftor in tegenstelling tot tezacaftor heeft mogelijk wel een effect op de werking van het chloridekanaaltje[55]. Daarom zullen er misschien een aantal CF-patiënten met "gating" mutaties kunnen zijn die wel baat hebben bij de triple therapie. Dit is ook te zien in de observationele studies waar bij sommige patiënten met een "gating" mutaties wel een klinisch relevant effect wordt gezien[15, 48].

Ook bij de klasse I mutaties is er sprake van een verschil in effect op ELX/TEZ/IVA. De observationele studie van Burgel et al. 2025 liet zien dat het merendeel van de CF-patiënten (95%, N=155/163) met twee klasse I mutaties geen of onvoldoende effect hadden van ELX/TEZ/IVA[16]. Er waren in deze studie van het Franse Compassionate Use programma echter ook 8 patiënten (5%) die wel voldoende effect hadden van de behandeling alhoewel zij dus wel twee klasse I mutaties hadden[16]. Uit deze observationele studie blijkt dus dat enkele patiënten met twee klasse I mutaties baat zouden kunnen hebben van de behandeling en dat ook voor CF-patiënten met twee klasse I mutaties een proefbehandeling zinvol kan zijn[16]. Echter zijn er ook klasse I mutaties waarbij op voorhand al geconcludeerd kan worden dat zij niet zullen reageren op de behandeling met ELX/TEZ/IVA[16].

Het is de verwachting dat in de Nederlandse praktijk het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties wisselend zal zijn. Dit wordt ook bevestigd door de Franse compassionate use studies waarin ongeveer 50% van de CF-patiënten met een niet-F508del mutaties voldoende effect had van de behandeling en werd aangemerkt als responder[48, 49]. Het is daarom belangrijk dat er start- en stopcriteria komen zodat alleen CF-patiënten worden behandeld met ELX/TEZ/IVA die er voldoende baat bij hebben.

<u>Vergelijkbaarheid effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij volwassenen en kinderen</u>
Er namen geen kinderen jonger dan zes jaar deel aan studie 124[15]. Hierdoor bestaat er onzekerheid over het effect van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met twee niet-F508del mutaties. De CHMP heeft op basis van een eerder onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF en een F/MF of een F/F mutatie geoordeeld dat ELX/TEZ/IVA ook kan worden ingezet bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met deze mutaties (Tabel 8)[15]. Bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met CF en een F/MF of een F/F mutatie was het effect op de zweetchlorideconcentratie minstens even groot als bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met dezelfde mutaties[15]. Het meten van de longfunctie door middel van spirometrie is bij jonge kinderen zeer moeilijk[5]. De longklaringsindex wordt daarom gebruikt bij jonge kinderen omdat deze gevoeliger is en gemakkelijker kan worden bepaald bij jonge kinderen[5]. Echter kan ook de longklaring niet worden gemeten bij kinderen jonger dan 3 jaar[6]. Ook is het op dit moment nog onduidelijk wat de precieze relatie is tussen het verbeteren van de longklaring en het voorkomen van longaanvallen[56]. Jonge kinderen hebben nog een goede longfunctie en dus is niet te verwachten dat de longfunctie sterk zal verbeteren bij gebruik van ELX/TEZ/IVA maar hooguit gelijk zal blijven. Ook de resultaten uit ongecontroleerde studies van andere CFTR-modulatoren bij jonge kinderen (LUM/IVA en IVA) laten zien dat het effect bij volwassenen en kinderen op de zweetchlorideconcentratie ongeveer even groot is[56]. Lange termijn onderzoek moet in de toekomst uitwijzen of ELX/TEZ/IVA inderdaad de longfunctieachteruitgang kan voorkomen bij kinderen die op jonge leeftijd zijn gestart met dit geneesmiddel[56].

Daarnaast is het de vraag of kinderen met mildere mutaties en dus mildere vormen van CF al direct behandeld moeten worden met een CFTR-modulator[56]. Jonge kinderen met mutaties die zorgen voor een mildere vorm van CF hebben vaak nog nauwelijks tot geen klachten van hun ziekte[56, 57]. Om die reden was de CHMP ook kritisch over het gebruik bij kinderen met een F/RF mutatie[56, 57]. Voor deze kinderen is het uiteindelijk wel goedgekeurd maar wel onder de voorwaarde dat dit in de toekomst nog verder onderzocht moest worden[56, 57]. Behandelaren dienen in overleg met ouders van jongere kinderen met CF te bespreken wat de voor- en nadelen zijn van het vroegtijdig starten met een CFTR-modulator.

Tabel 8: Resultaten voor de gunstige effecten uit de klinische studies van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met een F/F of een F/MF mutatie

	VX20-445-111B Goralski et al. 2023[58]	VX19-445-116 Mall et al. 2022[36]	VX18-445-106B Zemanick et al. 2021[59]	VX17-445-102 Middleton et al. 2019[30]
Mutatie	F/MF en F/F	F/MF	F/MF of F/F	F/MF
Leeftijd	2 t/m 5 jaar	6 t/m 11 jaar	6 t/m 11 jaar	12 jaar en ouder
Follow-up duur	24 weken	24 weken	24 weken	24 weken
Zweetchloride-concentratie (mmol/l)	-57,9 (95% BI: -61,3; -54,6)	-52,1 (95% BI: -55,0; -49,2)	-60,9 (95% BI: -63,7; -58,2)	-41,2 (95% BI: -44,0; -38,5)
Longklaring (LCI2,5)	-0,83 (95% BI: -1,01; -0,66)	-2,29 (95% BI: -2,60; -1,97)	-1,71 (95% BI: -2,11; -1,30)	Niet gemeten
Longfunctie (ppFEV1)	Kan niet worden gemeten	+9,5% (95%BI: 6,6; 12,4)	+10,2% (95% BI: 7,9; 12,6)	+13,9% (95% BI: 12,8; 15,0)
Aantal longaanvallen	0,32 events/jaar	Niet gemeten	Niet gemeten	0,37 events/jaar

<u>Lange termijn effectiviteit van ELX/TEZ/IVA in extensiestudies bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties en bij CF-patiënten met minstens één F508del mutatie (F/any)</u>
Alle CF-patiënten die deelnamen aan een gerandomiseerde studie van ELX/TEZ/IVA konden na het voltooien van deze studie deelnemen aan open-label extensiestudie. Voor studie 124 loopt er op dit moment nog een open-label extensiestudie (studie 125)[15]. In de EPAR is data gepubliceerd uit de eerste interim-analyse na vier weken[15]. De open-label extensiestudie laat zien dat het effect dat werd gezien in de gerandomiseerde studie behouden blijft (Bijlage 8)[15]. Ditzelfde effect werd ook gevonden in eerdere open-label studies[60-63](Bijlage 8). Ook laten al deze studies zien dat bij het switchen naar ELX/TEZ/IVA de controlegroep een ongeveer gelijk effect bereikt[15, 60-63]. Aangezien er geen controlegroep is, is onduidelijk wat het exacte placebogecontroleerde effect is van ELX/TEZ/IVA op de lange termijn. Toekomstige onderzoeken moeten nog uitwijzen of ELX/TEZ/IVA in welke mate ELX/TEZ/IVA de ziekteprogressie stopt en in welke mate ELX/TEZ/IVA de levensverwachting voor CF-patiënten verlengt.

<u>Vergelijkbaarheid met de Nederlandse patiëntpopulatie</u>
Bij de patiënten die in Nederland behandeld zullen worden met ELX/TEZ/IVA is het ziektebeeld en het aantal mutaties meer gevarieerd dan in studie 124. De NVALT, NVK en de NCFS stellen namelijk voor om CF-patiënten met niet-F508del mutaties een proefbehandeling te starten met ELX/TEZ/IVA. De enige uitzondering hierop zijn CF-patiënten die twee klasse I mutaties in het CFTR-gen hebben waarbij op voorhand al geconcludeerd kan worden dat zij geen baat zullen hebben van ELX/TEZ/IVA. Dit is ook in lijn met de EPAR die stelt dat een CF-patiënt met een zeldzame mutatie niet zou moeten worden uitgesloten van behandeling op basis van een in-vitro test, zoals in de 124 studie werd gehanteerd[15]. In het voorstel van de NVALT, NVK en de NCFS staat op dit moment nog wel opgenomen dat patiënt eerst een in-vitro test krijgen om te zien of de mutatie reageert op de behandeling. In Nederland zou dit dan een in-vitro test met mini-darmpjes zijn in plaats van de in-vitro test (*Fischer rat thyroid* (FRT) test) die gebruikt is in de studie[15]. Echter, ook over deze test was de EMA kritisch[15]. Daarom lijkt het gepaster om CF-

patiënten met een zeldzame niet-F508del mutatie die wel CFTR-eiwit aanmaken, een proefbehandeling te geven en dit te stoppen bij onvoldoende effect.

In de 124 studie werden alleen patiënten geselecteerd met mutaties waarvan was aangetoond dat ze reageerden op de behandeling[15]. In Nederland is het de verwachting dat niet alle CF-patiënten met niet-F508del mutaties die een proefbehandeling zullen ondergaan ook een klinisch relevant effect zullen ervaren. Zoals eerder vermeld maakte het Franse Compassionate Use programma gebruik van een dergelijke proefbehandeling waarin ongeveer de helft van de CF-patiënten na een periode van 4-6 weken de behandeling voortzette vanwege voldoende effect[48]. Er werd hierbij echter geen gebruik gemaakt van harde afkapwaarden[48]. In Nederland is het wel wenselijk om de effectiviteit van de proefbehandeling te toetsen aan de hand van objectieve evaluatiecriteria. Alleen op deze wijze kan worden gegarandeerd dat het geneesmiddel gepast wordt ingezet, en de effectiviteit in de praktijk in lijn zal zijn met de effectiviteit die is gezien in de 124 studie.

Er is veel onzekerheid over de meerwaarde van IVA bij CF-patiënten met een "gating" mutaties. De NCFS heeft aangegeven dat zij verwachten dat niet al deze patiënten behandeld zullen gaan worden met ELX/TEZ/IVA. Een deel van deze patiëntengroep heeft een dusdanig mild ziektebeloop dat zij niet behandeld worden met een CFTR-modulator. Daarnaast zijn er ook meerdere patiënten in het Nederlandse CF-register die voldoende effect hebben van IVA. De NCFS ziet daarom alleen een meerwaarde voor een klein groepje patiënten die niet uitkomt op behandeling met alleen IVA. Daarnaast heeft de NCFS het Zorginstituut laten weten dat er ook CF-patiënten met een F508del mutatie zijn die niet overgestapt zijn van hun oude behandeling naar de nieuwe triple therapie. Het lijkt daarmee dus vooral van belang om goede afspraken te maken over welke patiënten in aanmerking zouden moeten komen voor een proefbehandeling met ELX/TEZ/IVA en over de beoordelingscriteria die gebruikt worden bij de evaluatie van deze proefbehandeling.

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van ELX/TEZ/IVA en IVA zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen zijn hoofdpijn, infectie van bovenste luchtwegen (neus en keel), neusverstopping, ontsteking van neus en keel (nasofaryngitis), bacteriën in het sputum, toename van bepaalde leverenzymen (transaminase) en diarree[1, 64]. Het gebruik ELX/TEZ/IVA kan soms leiden tot een ernstige huiduitslag[1]. De meeste bijwerkingen van beide middelen zijn mild tot matig ernstig van aard[1, 64].

3.4.1 CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is

Incidentie ernstige ongunstige effecten

In studie 124 had 8,8% (18/205) van de patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en 14,7% (15/102) van de patiënten in de placebogroep een ernstig ongunstig effect[15]. Voor de interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend[50] van 0,60 (95% BI: 0,31;1,14).

Er is onzekerheid over het effect vanwege korte follow-up duur (indirect bewijs), het lage aantal events en het brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Het effect van ELX/TEZ/IVA op de kans op één ernstig ongunstig effect is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In studie 124 staakten 5 patiënten (2,4%, N=205) in de ELX/TEZ/IVA groep en geen (N=105) van de patiënten in de placebogroep de behandeling wegens een ongunstig effect[15]. Voor het aantal stakers wegens ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend[50] van 5,50 (95% BI: 0,31;98,51).

Er is onzekerheid over het effect vanwege korte follow-up duur (indirect bewijs), het lage aantal events en het zeer brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:
Het effect van ELX/TEZ/IVA op het aantal stakers wegens ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.2 *CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke "gating" mutatie*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de ongunstige effecten van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of één specifieke "gating" mutatie. Het is echter niet te verwachten dat het veiligheidsprofiel van ELX/TEZ/IVA anders zal zijn bij deze patiëntenpopulatie dan bij de andere patiëntpopulatie. Ook is het niet te verwachten dat ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntengroep meer ernstige ongunstige effecten veroorzaakt of dat er meer patiënten de behandeling staken vanwege een ongunstig effecten[15]. In een eerdere beoordelingen van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met F508del mutaties werd geen statistisch significant verschil in effect gezien tussen ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA, IVA en placebo[3, 4].

3.4.3 *Overige overwegingen*

Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten
In studie 124 zijn er grote verschillen tussen de incidentie van ernstige ongunstige effecten en de incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten[15]. Bij de ernstige ongunstige effecten wordt namelijk geen rekening gehouden met ziekte-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Bij CF vallen ernstige longaanvallen ook onder de ernstige ongunstige effecten[15]. In de placebogroep van studie 124 waren alle ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de ziekte en niet aan de behandeling[15]. Als wordt gekeken naar de ernstige ongunstige effecten dan hadden 2 patiënten (1%, N=205) in de ELX/TEZ/IVA groep en geen van de patiënten in de placebogroep een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect[15]. De door het Zorginstituut berekende[50] RR is dan 2,50 (95% BI: 0,12; 51,60). Het aantal events in beide behandelgroepen was zeer laag.

Lange termijn veiligheid uit extensiestudies bij CF-patiënten met een F508del mutatie
In de open-label extensiestudie 105 (VX17-659-105)[60] werd de lange termijn veiligheid van ELX/TEZ/IVA onderzocht bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F of een F/MF mutatie en in open-label extensiestudie 107 (VX19-445-107)[62] werd dit onderzocht bij CF-patiënten van 6 t/m 11 haar met dezelfde mutaties. Van beide studies is inmiddels de finale analyse gepubliceerd met een maximale follow-up duur van 192 weken[60, 62]. In studie 105 ervaarden 175 patiënten (34,6%, N=506) minstens één ernstig ongunstig effect en 18 patiënten (3,6%, N=506) staakten de behandeling vanwege een ongunstig effect[60]. In studie 107 ervaarden 7 patiënten (10,9%, N=64) minstens één ernstig ongunstig effect en 2 patiënten (3,1%, N=64) staakten de behandeling vanwege een ongunstig effect[62]. De gevonden effecten uit de open-label extensiestudies kwamen overeen met wat eerder werd gevonden in de gerandomiseerde studies en er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gezien.

3.5 Ervaring

De ervaring met ELX/TEZ/IVA en IVA is weergegeven in tabel 9. De ervaring met ELX/TEZ/IVA bij CF is op dit moment beperkt (5 jaar op de markt, maar <20.000 patiëntjaren) en de ervaring met IVA bij CF is ruim (langer dan 10 jaar op de markt).

Tabel 9: Ervaring met ELX/TEZ/IVA vergeleken met IVA

	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	***Ivacaftor***
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische	X (2020[1], 1.291 gebruikers in 2024)	

indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		X (2012[64])

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC[1, 64]. Beide geneesmiddelen zijn ongeveer even breed toepasbaar. Er zijn geen grote relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties (nierfunctiestoornis, zwangerschap, borstvoeding en ouderen). Een van de verschillen tussen ELX/TEZ/IVA en IVA zijn een aantal interacties met andere geneesmiddelen (P-gp remmers, OATP1B1-substraten, OATP1B3-substraten en BCRP-substraten) die wel voorkomen bij het gebruik van ELX/TEZ/IVA en niet bij het gebruik van IVA alleen[1, 64]. Een ander verschil is dat het gebruik van ELX/TEZ/IVA bij een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) ontraden wordt, terwijl IVA met een dosisaanpassing bij deze patiënten wel kan worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's[1, 64]. Daarnaast is er voor ELX/TEZ/IVA een waarschuwing voor het optreden van huiduitslag die verdwijnt als de behandeling met dit middel wordt gestopt[1, 64]. Het laatste verschil tussen beiden middelen is dat IVA geregistreerd voor kinderen vanaf één maand, terwijl ELX/TEZ/IVA geregistreerd is voor kinderen vanaf twee jaar[1, 64]. Er wordt op dit moment wel onderzoek gedaan naar het gebruik van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 1 tot 2 jaar. Het is dus de verwachting dat alle CFTR-modulatoren in de toekomst bij dezelfde leeftijdscategorieën kunnen worden ingezet.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van ELX/TEZ/IVA en IVA is weergegeven in tabel 10.

ELX/TEZ/IVA en IVA moeten beiden dagelijks oraal worden ingenomen. Voor de behandeling met ELX/TEZ/IVA nemen patiënten één tablet, twee tabletten of een zakje met korrels (granules) met elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor (Kaftrio®) in de ochtend en één tablet of één zakje met korrels (granules) met ivacaftor (Kalydeco®) in de avond. Voor de behandeling met IVA nemen patiënten twee maal per dag één tablet of een zakje met korrels (granules) met ivacaftor (Kalydeco®) en deze worden in de ochtend en in de avond ingenomen. De tabletten en korrels van beide middelen moeten worden ingenomen met vetrijk voedsel. De korrels worden gemengd met zacht voedsel of vloeistof voordat ze worden ingenomen. Patiënten mogen geen producten met grapefruit of pomerans nuttigen bij het innemen van deze tabletten of korrels.[1, 64]

Tabel 10: Gebruiksgemak van ELX/TEZ/IVA vergeleken met IVA

	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor[1]	***Ivacaftor[64]***
Toedieningswijze	Oraal: Als tabletten of korrels (granulaat)	Oraal: Als tabletten of korrels (granulaat)
Toedieningsfrequentie	Elke 12 uur	Elke 12 uur

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In dit rapport is de beoordeling beschreven voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) vergeleken met de huidige behandelingen voor CF-patiënten van 2 jaar en ouder en twee niet-F508del mutaties in het CFTR-gen. Eerder heeft het Zorginstituut voor ELX/TEZ/IVA al positieve adviezen gegeven voor de behandeling van CF-patiënten met twee F508del mutaties (homozygoot), met één F508del mutaties (heterozygoot) en voor meerdere indicatie-uitbreidingen voor jongere patiënten. De groep waar nu vergoeding voor wordt gevraagd, betreft de laatste, zeer heterogene groep CF-patiënten waar ELX/TEZ/IVA mogelijk een effect bij zou kunnen hebben. Alleen CF-patiënten met twee klasse-I mutaties die helemaal geen CFTR-eiwit aanmaken, vallen buiten het label van ELX/TEZ/IVA, omdat het geneesmiddel daarbij niet werkt.

Aangezien de standaardbehandeling tussen twee subgroepen van CF-patiënten met niet-F508del mutaties verschilt, zijn er in dit rapport afzonderlijke beoordelingen uitgevoerd voor twee verschillende subgroepen:

3. niet-F508del mutaties waarvoor geen CFTR-modulator beschikbaar is. De vergelijkende behandeling voor deze groep is dus standaard symptomatische behandeling.
4. niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of specifieke “gating” mutatie. De vergelijkende behandeling voor deze groep is IVA.

Gunstige en ongunstige effecten

<u>CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is</u>

De effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties is onderzocht in één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (Studie 124, VX21-445-124). Aan deze studie konden CF-patiënten van 6 jaar en ouder deelnemen met specifieke niet-F508del mutaties. CF-patiënten die een CFTR-modulator konden krijgen voor hun mutatie, werden uitgesloten van deelname aan de studie. Op basis van de resultaten van studie 124 kan worden geconcludeerd dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met placebo bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met niet-F508del mutaties waarschijnlijk zorgt voor een klinische relevante verbetering van de longfunctie, een klinische relevante verlaging van het aantal longaanvallen en een klinische relevante vermindering van luchtwegklachten. Er waren in deze studie weinig ernstige (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten en stakers wegens ongunstige effecten bij gebruik van ELX/TEZ/IVA.

<u>CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of specifieke “gating” mutatie</u>

Er zijn geen klinische studies voor ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntenpopulatie. Om een uitspraak te kunnen doen over het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan één R117H mutatie of één specifieke “gating” mutatie heeft het Zorginstituut een naïeve indirecte vergelijking gemaakt van de gerandomiseerde placebogecontroleerde studies van ELX/TEZ/IVA en IVA. Daarnaast zijn voor de beoordeling ook meerdere observationele studies geïncludeerd waaraan CF-patiënten met deze mutaties konden deelnemen.

- Op basis van de naïeve indirecte vergelijking van de placebogecontroleerde RCT’s is het niet mogelijk om te kunnen concluderen dat ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft ten opzichte van IVA. Beiden middelen hebben een klinisch relevant effect op de longfunctie, het aantal longaanvallen en de mate van luchtwegklachten vergeleken met placebo. De grootte van het effect kan echter wel verschillen tussen CF-patiënten met een verschillende mutatie.
- Ook op basis van de observationele studies kan niet met zekerheid worden gesteld dat ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft ten opzichte van IVA bij CF-patiënten die eerder behandeld werden met IVA. Het beperkte beschikbare bewijs laat zien dat sommige

patiënten met twee niet-F508del mutaties waarvan minstens één R117H of specifieke "gating" mutatie voldoende baat hebben bij IVA. Er zijn echter wel aanwijzingen dat er patiënten zijn die wel klinisch relevante verbeteringen ervaren als zij switchen van IVA naar ELX/TEZ/IVA.

Medische argumenten
Cystische fibrose in een zeldzame erfelijke ongeneeslijke ziekte waarbij het ziektebeloop en de ernst van de ziekte sterk afhankelijk is van het soort mutatie in het CFTR-gen. De grootste groep CF-patiënten in Nederland, die met minstens een F508del mutatie, wordt inmiddels al behandeld met ELX/TEZ/IVA. Er blijft echter een klein groepje patiënten over die op dit moment geen behandeling met een CFTR-modulator kan krijgen. De mutaties van deze patiënten zijn echter heel zeldzaam waardoor een gerandomiseerde studie voor deze afzonderlijke mutaties niet haalbaar is. De huidige klinische studie, studie 124, is ondanks al zijn beperkingen en onzekerheden het maximaal haalbare voor CF-patiënten met zeldzame niet-F508del mutaties. De studie bevestigt wel het beeld dat het ziektebeeld zeer gevarieerd is en dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de relevante uitkomsten bij individuele patiënten met specifieke mutaties kan variëren. Er zijn enkele patiënten, die met twee klasse I mutaties, waarbij op voorgrond al duidelijk is dat behandeling met een CFTR-modulator niet zinvol is omdat zij geen CFTR-eiwit aanmaken. Deze patiënten worden daarom ook door de EMA uitgesloten van behandeling met ELX/TEZ/IVA. Ook bij deze patiëntengroep met twee klasse I mutaties bestaan er uitzonderingen waarbij het middel mogelijk wel effectief kan zijn. Daarnaast zijn er op dit moment ook patiënten die alleen IVA als monotherapie kunnen gebruiken. Voor een deel van deze patiënten is aanvullende behandeling niet noodzakelijk, echter zijn er ook patiënten die niet uitkomen met hun huidige behandeling. Ook dit betreft een zeer klein aantal patiënten waarbij het uitvoeren van een klinisch onderzoek niet haalbaar is.

Onzekerheden
CFTR-modulatoren zijn de eerste geneesmiddelen die de ziekteprogressie kunnen vertragen of mogelijk zelfs stoppen bij CF-patiënten met minstens één niet-klasse I mutatie. Lange termijn extensiestudies laten zien dat het effect uit de gerandomiseerde studie ook na enkele jaren aanhoudt. In toekomstige studies moet echter nog worden aangetoond of ELX/TEZ/IVA inderdaad de ziekteprogressie volledig kan stoppen. Ook is nog niet precies bekend wat het effect van CFTR-modulatoren is op de levensverwachting van CF-patiënten en het voorkomen van CF-gerelateerde sterfte. Daarnaast moet er in de toekomst nog blijken wat het effect van ELX/TEZ/IVA op het ziektebeloop is als gestart wordt met dit geneesmiddel op zeer jonge leeftijd. Zeer jonge kinderen hebben vaak nog een goede longfunctie, maar ze hebben vaak al wel last van longaanvallen, een verminderde opname van voedingstoffen en een verminderde stofwisseling. Eerdere onderzoeken lieten zien dat het effect op de zweetchlorideconcentratie minstens even groot was bij volwassenen en kinderen. Aangezien het gebruik van ELX/TEZ/IVA niet is onderzocht bij kinderen met residuale functie mutaties, blijft het de vraag of deze kinderen met vaak een mildere vorm van CF ook al vanaf hele jonge leeftijd behandeld moeten worden met ELX/TEZ/IVA.

Proefbehandeling
Zoals eerder vermeld is het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties zeer gevarieerd. In de studie werd daarom gebruik gemaakt van een in-vitro test waarmee getest werd of een mutatie voldoende reageerde op behandeling met ELX/TEZ/IVA. De EMA was echter zeer kritisch over deze test aangezien meerdere CF-patiënten, die wel effect hadden van ELX/TEZ/IVA in observationeel onderzoek, op basis van deze test uitgesloten zouden worden van behandeling., De EMA adviseert om alle CF-patiënten met mogelijk ELX/TEZ/IVA responsieve mutaties een proefbehandeling te geven en op basis daarvan te beoordelen of de behandeling voldoende effect heeft. In Frankrijk was er een compassionate use programma waaraan CF-patiënten met niet-F508del mutaties konden deelnemen. De patiënten kregen een proefbehandeling en bij onvoldoende effect moesten de patiënten de behandeling staken. Bij ongeveer de helft van de CF-patiënten had voldoende effect van de behandeling en het er was een heel duidelijk verschil in effect van ELX/TEZ/IVA tussen CF-patiënten die wel en geen baat

van de behandeling hadden. Deze studie laat zien dat een proefbehandeling bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties zinvol is om ELX/TEZ/IVA gepast in te zetten.

Evidence to conclusion
Het Zorginstituut komt ondanks alle grote onzekerheden tot de conclusie dat ELX/TEZ/IVA voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij CF-patiënten van 2 jaar en ouder met niet-F508del mutaties waarvan ten minste één mutatie in het CFTR-gen die mogelijk reageert op behandeling met ELX/TEZ/IVA. De uitgevoerde RCT bij verschillende zeldzame niet-F508-del mutaties laat een klinisch relevant effect zien van ELX/TEZ/IVA op verschillende relevante uitkomsten. Data uit observationele studies lijken erop te wijzen dat sommige CF-patiënten met R117H of specifieke 'gating' mutaties voldoende baat hebben bij IVA, maar dat er ook CF-patiënten zijn die wel baat hebben bij een switch van IVA naar ELX/TEZ/IVA. Het beschikbare bewijs is niet voldoende om te kunnen concluderen dat ELX/TEZ/IVA een meerwaarde heeft ten opzichte van IVA bij alle CF-patiënten met een R117H of 'gating' mutatie. Ook laat een observationele studie zien dat er mogelijk zelfs enkele CF-patiënten met twee klasse I mutaties zijn die mogelijk baat hebben van behandeling met ELX/TEZ/IVA. CF is een zeer heterogeen ziektebeeld waarbij de ernst en de symptomen tussen patiënten zeer kunnen variëren. Daarnaast bestaat er veel variatie in het effect van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met zeldzame niet-F508-del mutaties. Daarom adviseert het Zorginstituut om bij CF-patiënten met niet-F508del mutaties een proefbehandeling te starten met ELX/TEZ/IVA en na 8 weken het effect van deze behandeling te evalueren aan de hand van meetbare criteria. Op deze wijze kan worden gegarandeerd dat alleen patiënten behandeld gaan worden met ELX/TEZ/IVA die voldoende baat hebben van het geneesmiddel.

4.2 Eindconclusie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van CF-patiënten van 2 jaar en ouder met twee niet-F508del mutaties waarvan ten minste één mutatie in het CFTR-gen die mogelijk reageert op behandeling met ELX/TEZ/IVA. Bij CF-patiënten voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is, heeft het geneesmiddel een meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Bij CF-patiënten met een R117H of specifieke "gating" mutatie heeft het geneesmiddel ten minste een gelijke waarde ten opzichte van ivacaftor, omdat er op dit moment onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om een meerwaarde aan te kunnen tonen. Voor alle CF-patiënten met niet-F508del mutaties geldt dat zij eerst een proefbehandeling krijgen. Deze proefbehandeling moet na een periode van 8 weken worden beoordeeld aan de hand van nieuwe stopcriteria die door de beroepsgroep en de patiëntenvereniging in samenspraak met het Zorginstituut worden opgesteld.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud 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 pancreasenzymsuppletietherapie). Verder wordt fysiotherapie met aandacht voor speciale ademhalingstechnieken en conditietraining aangeraden. Afhankelijk van het genotype van het CFTR-gen wordt het daarnaast aanbevolen een CFTR-modulator voor te schrijven.

Voor de behandeling van CF bij patiënten ≥ 6 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 (d.w.z. CFTR-genmutaties zonder F508del-mutatie en patiënten < 6 jaar) kunnen de andere CFTR-regulatoren (lumacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie) worden voorgeschreven voor de indicaties waarvoor zij geregistreerd zijn. Zie hiervoor de bijlage 2-voorwaarden van de afzonderlijke CFTR-regulatoren.

Voor de behandeling van CF bij patiënten van ≥ 6 maanden met een specifieke 'gating'-mutatie (genoemd in bijlage 2) of een R117H mutatie in het CFTR-gen is er een therapeutische meerwaarde voor ivacaftor ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

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.

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 pancreasenzymsuppletietherapie). Verder wordt fysiotherapie met aandacht voor speciale ademhalingstechnieken en conditietraining aangeraden. Afhankelijk van het genotype van het CFTR-gen wordt het daarnaast aanbevolen een CFTR-modulator voor te schrijven.

Voor de behandeling van CF bij patiënten vanaf 2 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.

Overweeg een proefbehandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij patiënten vanaf 2 jaar met twee niet-F508del-mutaties, waarvan minstens één elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor responsieve mutatie; evalueer deze na 8 weken en staak de behandeling bij onvoldoende effect.

Bij patiënten vanaf 2 jaar met twee niet-F508del-mutaties waarvan een specifieke 'gating'-mutatie (genoemd in bijlage 2) of een R117H mutatie heeft ivacaftor-monotherapie de voorkeur. Overweeg een proefbehandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij patiënten die niet uitkomen met ivacaftor monotherapie; evalueer deze na 8 weken en staak de behandeling bij onvoldoende effect. Vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs is een meerwaarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van ivacaftor-monotherapie niet aangetoond.

Bij CF-patiënten < 2 jaar kunnen de andere CFTR-regulatoren (lumacaftor/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.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2025 met de volgende zoektermen:

(Elexacaftor AND tezacaftor AND ivacaftor) AND ("cystic fibrosis") AND (Non-F508del OR Non-phe508del OR "F508del variant*" OR CFTR-variant* OR "Rare CFTR mutation*" OR "Rare CFTR-variant*" OR "Rare mutation*" OR "Rare variant*" OR N1303K)

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
Studie 124 VX21-445-124 EPAR[15] CSR-rapport[35] Open-label extensie VX21-445-125: EPAR[15]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie FU: 24 weken Roll-over open-label extensiestudie (Studie 125): FU: 96 weken	307 ELX/TEZ/IVA: 205 Placebo: 102	Patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF, een ppFEV1 tussen 40% en 100%, niet-F508del mutaties op beide allelen waarvan één ELX/TEZ/IVA responsief. CF-patiënten met niet-F508del mutaties die behandeld konden worden met een CFTR-modulator mochten niet deelnemen aan de studie. Evenals CF-patiënten met twee klasse I mutaties.	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 6-11 jaar met lichaamsgewicht < 30 kg: 1 dd 100 mg elexacaftor 1 dd 50 mg tezacaftor 2 dd 75 mg ivacaftor ≥12 jaar of 6-11 jaar met lichaamsgewicht ≥ 30 kg: 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Placebo	Primair: Longfunctie (ppFEV1) Secundair: Aantal longaanvallen, mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen) en veiligheid	Studie 124 en open-label extensiestudie nog niet gepubliceerd in artikel.
Studie 102 VX17-445-102 Middleton, 2019[30] Open-label extensie VX17-659-105: Griese, 2020[65] Daines, 2023[66] Daines, 2025[60]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie FU: 24 weken Roll-over open-label extensiestudie (VX17-659-105) FU: 192 weken	403 ELX/TEZ/IVA: 200 Placebo: 203	Patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde CF, een ppFEV1 tussen 40% en 90%, stabiele ziekte en een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie (F/MF)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: 1 dd 100 mg elexacaftor 1 dd 50 mg tezacaftor 2 dd 75 mg ivacaftor Placebo	Primair: longfunctie (ppFEV1) Secundair: Aantal longaanvallen, mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen) en veiligheid	

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Studie 116 VX19-445-116 Mall, 2022[36] Open-label extensie VX20-445-119: Mall, 2025[61]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase IIIb studie FU: 24 weken Roll-over open-label extensie studie (VX20-445-119) FU: 96 weken	107 ELX/TEZ/IVA: 55 TEZ/IVA: 52	Kinderen van 6 tot en met 11 jaar met bevestigde CF, een ppFEV1 ≥ 40%, een LCI2,5 ≥ 7,5, stabiele ziekte, een lichaamsgewicht ≥ 15 kg en een heterozygote F508del mutatie en een minimale functie mutatie (F/MF)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Lichaamsgewicht < 30 kg: 1 dd 100 mg elexacaftor 1 dd 50 mg tezacaftor 2 dd 75 mg ivacaftor Lichaamsgewicht ≥ 30 kg: 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Placebo	Primair: Longklaring (LCI2,5) Secundair: Veiligheid en zweetchlorideconcentratie Additionele uitkomstmaten: longfunctie (ppFEV1) en mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen)	
STRIVE VX08-770-102 Ramsey, 2011[37] Quitner, 2015[38] Open-label extensie (PERSIST): McKone, 2014[67]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie FU: 48 weken Roll-over open-label extensiestudie (PERSIST): FU: 96 weken	161 Ivacaftor: 83 Placebo: 78	Patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde CF, een ppFEV1 tussen 40% en 90% en een G551D mutatie op ten minste één allel van het CFTR-gen.	Ivacaftor 2 dd 150 mg Placebo	Primair: Longfunctie (ppFEV1) Secundair: Mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen) en veiligheid Additioneel: Aantal longaanvallen	
ENVISION VX08-770-103 Davies, 2013[39] Open-label extensie (PERSIST): McKone, 2014[67]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde. Multicenter fase III studie FU: 48 weken Roll-over open-label extensiestudie (PERSIST): FU: 96 weken	52 Ivacaftor: 26 Placebo: 26	Patiënten van 6 tot en met 11 jaar met bevestigde CF, een ppFEV1 tussen 40% en 105%, een lichaamsgewicht ≥ 15 kg, en een G551D mutatie op ten minste één allel van het CFTR-gen.	Ivacaftor 2 dd 150 mg Placebo	Primair: Longfunctie (ppFEV1) Secundair: Mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen) en veiligheid Additioneel: Aantal longaanvallen	

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
KONNEKTION VX12-770-111 De Boeck, 2014[41] Open-label extensie (KONTINUE) VX12-770-112 Pilewski, 2020[68]	Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde cross-over studie met een open-label extensiefase (Deel 2) FU: 8 weken cross-over en 24 weken OLE Roll-over open-label extensiestudie (KONTINUE): FU: 104 weken	39 Ivacaftor: 38 Placebo: 37	Patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF, een ppFEV1 ≥ 40%, een lichaamsgewicht ≥ 15 kg en een specifieke niet G551D klasse III mutatie (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P of G1349D) op ten minste één allel van het CFTR-gen. CF-Patiënten met een G551D mutatie op een allel van het CFTR-gen werden uitgesloten van deelname.	Ivacaftor 2 dd 150 mg Placebo	Primair: Longfunctie (FEV1) Secundair: Mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen) en veiligheid Additioneel: Aantal longaanvallen	
KONDUCT VX11-770-110 Moss. 2015[40] Open-label extensie (KONTINUE) VX12-770-112 Pilewski, 2020[68]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie FU: 24 weken Roll-over open-label extensiestudie (KONTINUE) FU: 104 weken	69 Ivacaftor: 34 Placebo: 35	Patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF, chronische long- of neusklachten, een ppFEV1 tussen 40% en 90% (≥ 12 jaar) of een ppFEV1 tussen 40 en 105% (6-11 jaar), een R117H mutatie op ten minste één allel van het CFTR-gen en een lichaamsgewicht ≥ 15 kg (6-11 jaar). CF-Patiënten met een "gating" mutatie op een allel van het CFTR-gen werden uitgesloten van deelname.	Ivacaftor 2 dd 150 mg Placebo	Primair: Longfunctie (ppFEV1) Secundair: Mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen) en veiligheid Additioneel: Aantal longaanvallen	
Cromwell, 2025[44]	Retrospectieve pre-post studie met data uit het CF-register van de Verenigde Staten voor de periode van december 2020 tot en met december 2022.	815 Eerder gebruik IVA of TEZ/IVA: 420	Patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF, twee niet-F508del mutaties op beide allelen van het CFTR-gen die gestart waren met ELX/TEZ/IVA in een CF-centrum in de Verenigde staten.	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Geen CFTR-modulator, tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor (patiënt is eigen controle)	Longfunctie (ppFEV1) en aantal longaanvallen waarvoor een intraveneuze behandeling nodig was.	

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
VX22-CFD-016 EPAR[15] CSR-rapport[45]	Retrospectieve pre-post studie met data uit het CF-register van de Verenigde Staten voor de periode van 21 oktober 2019 tot en met 1 december 2022	422 Eerder gebruik IVA of TEZ/IVA: 234	Patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF, twee niet-F508del mutaties op beide allelen van het CFTR-gen die gestart waren met ELX/TEZ/IVA in een CF-centrum in de Verenigde staten.	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Geen CFTR-modulator, tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor (patiënt is eigen controle)	Longfunctie (ppFEV1) en aantal longaanvallen waarvoor een intraveneuze behandeling nodig was.	Niet gepubliceerd alleen data uit EPAR en CSR-rapport.
Burgel, 2023[49]	Prospectieve observationele pre-post studie met data uit het Franse compassionate use programma. Proefbehandeling: 8 weken	84 Eerder gebruik IVA: 23	CF-patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde CF, twee niet-F508del mutaties op beide allelen van het CFTR-gen en een zeer gevorderde ziekte (zeer slechte longfunctie (ppFEV1< 40%) of voldoen aan criteria voor longtransplantatie)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Geen CFTR-modulator of ivacaftor (patiënt is eigen controle)	Longfunctie (ppFEV1)	
Burgel, 2024[48]	Prospectieve observationele pre-post studie met data uit het uitgebreide Franse compassionate use programma. Proefbehandeling: 8 weken	479 Eerder gebruik IVA: 36	CF-patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF en twee niet-F508del mutaties op beide allelen van het CFTR-gen. Alleen CF-patiënten met twee bewezen niet ELX/TEZ/IVA gevoelige mutaties werden uitgesloten van deelname.	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Geen CFTR-modulator of ivacaftor (patiënt is eigen controle)	Longfunctie (ppFEV1)	
Livnat, 2022[47]	Retrospectieve pre-post studie. FU: 3-6 maanden	16 Eerder gebruik IVA: 8	Patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde CF, twee niet-F508del mutaties op beide allelen van het CFTR-gen die gestart waren met ELX/TEZ/IVA in een CF-centrum in Israël.	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Geen CFTR-modulator of ivacaftor (patiënt is eigen controle)	Longfunctie (ppFEV1) en aantal longaanvallen	Er nam één patiënt met een "gating" mutatie (S549R) waarvoor IVA vergoed wordt in Nederland.
Sütering, 2024[46]	Retrospectieve pre-post studie. FU: 12 maanden	6 Eerder gebruik IVA: 420	Patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF, twee niet-F508del door de FDA goedgekeurde mutaties op beide allelen van het CFTR-gen die gestart waren met ELX/TEZ/IVA in een twee ziekenhuizen in Duitsland.	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Geen CFTR-modulator of ivacaftor (patiënt is eigen controle)	Longfunctie (ppFEV1) en mate van luchtwegklachten (CFQ-R domeinscore luchtwegen)	Er nam één patiënt met een "gating" mutatie (G551D) waarvoor IVA vergoed wordt in Nederland.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
SKYLINE 102 + 103 Keating, 2025[69]	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarin ELX/TEZ/IVA wordt vergeleken met een nieuwe triple combinatietherapie bestaande uit vanzacaftor, tezacaftor en deutivacaftor (VANZA/TEZ/DEUTIVA) bij CF-patiënten vanaf 12 jaar met minstens een F508del mutatie of een ELX/TEZ/IVA gevoelige mutatie. Patiënten werden voor de start van de studie vier weken behandeld met ELX/TEZ/IVA. Om die reden is de data niet representatief voor de patiënten uit PICO 1 als uit PICO 2. Deze patiënten worden immers niet voorbehandeld met ELX/TEZ/IVA. Ook zijn de resultaten in de behandelarmen hierdoor vertekend en kunnen dus niet gebruikt worden voor deze beoordeling.
Studie 104 (VX18-445-104) Barry, 2021[70]	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde studie waarin ELX/TEZ/IVA wordt vergeleken met IVA en TEZ/IVA bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/G en F/RF mutatie. Patiënten werd voor de start van de studie vier werken behandeld met IVA of TEZ/IVA. Patiënten met een F508del mutatie hebben vaak een ernstige ziekte dan CF-patiënten met niet-F508del mutaties die ook een mildere ziekte kunnen hebben. Om die reden is deze studie niet representatief voor de hele groep van CF-patiënten met een R117H of een “gating” mutatie en is besloten om deze studie te excluderen.
Sadras, 2023[71]	Voldoet niet aan PICO. Observationele studie waarin data werd verzameld van 8 CF-patiënten met een N1303K mutatie die gestart waren met een behandeling met ELX/TEZ/IVA. In deze studie werden geen CF-patiënten geïncludeerd met een “gating” mutatie of een R117H mutatie. Om deze reden werd deze observationele studie geëxcludeerd.
Lupas, 2023[72]	Voldoet niet aan PICO. Systematische review en meta-analyse van observationele studies, casestudies en case-report waarin de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten met twee niet F508del mutaties werd onderzocht. In deze meta-analyses werd geen subgroep-analyse uitgevoerd voor CF-patiënten die IVA gebruikten. Aangezien de meta-analyse ook case-reports en case-studies meeneemt en er geen analyse is gedaan voor CF-patiënten die IVA gebruikten, voldoet deze meta-analyse niet aan de PICO.
Graeber, 2023[73]	Voldoet niet aan PICO. Studie is een case-series bij patiënten met een G85E en een N1303K mutatie.

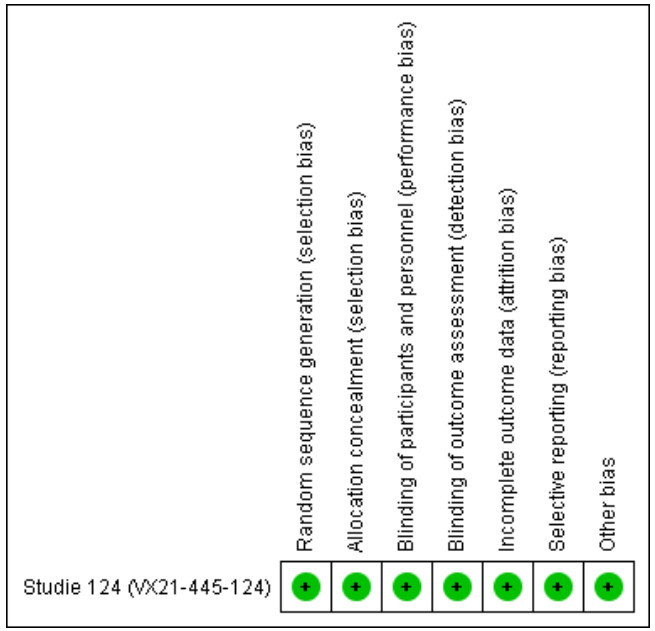
Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA[1]	2025	Samenvatting van de productkenmerken elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA[29]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA[15]	2025	European Public Assessment Report (EPAR) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor - variation
EMA[64]	2025	Samenvatting van de productkenmerken ivacaftor
EMA[74]	2012	European Public Assessment Report (EPAR) ivacaftor
CHMP[22]	2009	Guideline on the Clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis.
NVALT, NVK en NCFS[27]	2020	Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF)
ECFS[12]	2023	Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis
ZINL[3]	2021	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.
ZINL[4]	2022	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
ZINL[5]	2022	GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose en tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen
ZINL[6]	2024	GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden voor kinderen van 2 tot en met 5 jaar met cystische fibrose en tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen
ZINL[42]	2014	Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor Kalydeco® voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen
ZINL[43]	2021	GVS-advies Ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden voor toepassing bij patiënten met cystische fibrose (CF) van 6 maanden en ouder met een R117H mutatie

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Studie 124[15]	
Behandelgroep	**ELX/TEZ/IVA**	**Placebo**
Aantal patiënten	205	102
Vrouw, aantal (%)	113 (55,1%)	52 (51,0%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (± SD)	33,3 ± 15,9	33,9 ± 16,4
< 18 jaar	44 (21,5%)	20 (19,6%)
≥ 18 jaar	161 (78,5%)	82 (80,4%)
Geografische regio, aantal (%)		
Noord Amerika	14 (6,8%)	10 (9,8%)
Europa	191 (93,2%)	92 (90,2%)
Percentage predicted FEV1 (ppFEV1), gemiddeld (± SD)	67,5 ± 17,6	68,1 ± 18,1
< 40%	5 (2,4%)	5 (4,9%)
≥ 40% tot < 70%	99 (48,3%)	47 (46,1%)
≥ 70% tot < 90%	78 (38,0%)	38 (37,3%)
≥ 90%	23 (11,2%)	12 (11,8%)
CFQ-R domeinscore luchtwegklachten (0-100), gemiddeld (± SD)	64,1 ± 20,7	65,8 ± 21,3
BMI (kg/m2), gemiddeld (± SD)	22,45 ± 4,60	22,48 ± 4,16
Lichaamsgewicht (kg), gemiddeld (± SD)	61,9 ± 18,5	63,2 ± 16,7
Lichaamslengte (cm), gemiddeld (± SD)	164,2 ± 14,7	166,2 ± 13,6
Zweetchlorideconcentratie (mmol/l), gemiddeld (± SD)	79,5 ± 26,9	75,2 ± 28,7

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus standaard symptomatische behandeling bij CF-patiënten met twee niet-F508del mutaties voor wie nog geen CFTR-modulator beschikbaar is: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ELX/TEZ/IVA	Standaard symptomatische behandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Longfunctie (Klinische relevantiegrens: 2,5% verbetering) (follow up: 24 weken; vastgesteld met: spirometrie (ppFEV1))												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig	n.v.t.	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	205 Verandering t.o.v. baselinewaarde +8,9% (95% BI: 7,7;10,0)	102 Verandering t.o.v. baselinewaarde -0,4% (95% BI: -2,0;1,3)	-	MD **9.2 % hoger** (7.2 hoger tot 11.3 hoger)	⨁⨁⨁◯ Redelijk[a]	CRUCIAAL
Aantal longaanvallen (Klinische relevantiegrens: onbekend (standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 24 weken; vastgesteld met: Fuchs Criteria)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig	n.v.t.	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	18/205 (8.8%)	26/102 (25.5%)	**RR 0.34*** (0.20 tot 0.60)	**17 minder per 100** (van 20 minder tot 10 minder)	⨁⨁⨁◯ Redelijk[a]	CRUCIAAL
Mate van luchtwegklachten (Klinische relevantiegrens: 4 punten verbetering) (follow up: 24 weken; vastgesteld met: CFQ-R domeinscore luchtwegklachten; schaal van 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig	n.v.t.	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	205 Verandering t.o.v. baselinewaarde +17,5 punten (95% BI: 15,2;19,8)	102 Verandering t.o.v. baselinewaarde -2,0 punten (95% BI: -5,2;1,3)	-	MD **19.5 punten hoger** (15.5 hoger tot 23.5 hoger)	⨁⨁⨁◯ Redelijk[a]	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (Klinische relevantiegrens: onbekend (standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 24 weken)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig	n.v.t.	ernstig[b,c]	zeer ernstig[d]	niet gevonden	18/205 (8.8%)	15/102 (14.7%)	**RR 0.60*** (0.31 tot 1.14)	**6 minder per 100** (van 10 minder tot 2 meer)	⨁◯◯◯ Zeer Laag[b,c,d]	CRUCIAAL
Stakers wegens ongunstige effecten (Klinische relevantiegrens: onbekend (standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 24 weken)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig	n.v.t.	ernstig[b,c]	zeer ernstig[e]	niet gevonden	5/205 (2.4%)	0/102 (0.0%)	**RR 5.50*** (0.31 tot 98.51)	**24 meer per 1.000^**	⨁◯◯◯ Zeer laag[b,c,e]	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Gemiddeld verschil; **RR:** Relatief risico; **ELX/TEZ/IVA**: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; **ppFEV1**: percentage van de voorspelde waarde van het uitgeblazen volume na een diepe inademing tijdens de eerste seconde van de test; **CFQ-R**: Cystische Fibrose Questionnaire-revised * Berekend door het Zorginstituut met behulp van Review Manager 5 (RevMan 5)[50]. ^ Berekend door het Zorginstituut aan de hand van de absolute risico reductie.

Uitleg

a. De patiëntpopulatie in studie 124 komt niet geheel overeen met de populatie uit de PICO. Patiënten van 2 t/m 5 jaar werden niet meegenomen in de studie. Ook werden alleen patiënten met zeer specifieke mutaties meegenomen in de studie. In Nederland zullen alle patiënten met minstens één niet-F508del mutatie die mogelijk responsief is op ELX/TEZ/IVA een proefbehandeling krijgen. Er zullen hierdoor ook CF-patiënten zijn waarbij ELX/TEZ/IVA minder effectief is. Daarnaast liet ook de studie zelf zien dat het effect tussen individuele patiënten met een verschillende mutatie erg varieert. Vanwege deze onzekerheden is er sprake van indirect bewijs.

b. De follow-up duur van studie 124 studie voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 12 maanden. Hierdoor is er enige onzekerheid over het effect van ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling op de ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten op de lange termijn.

c. De patiëntenpopulatie in studie 124 sluit niet geheel aan op de populatie uit de PICO. Zo namen er geen kinderen van 2 t/m 5 jaar deel aan de studie en werden alleen CF-patiënten met specifieke mutaties geselecteerd. In Nederland zullen ook CF-patiënten met andere mutaties behandeld worden die niet konden deelnemen aan de studie. Op basis van eerdere onderzoeken bij verschillende mutaties en verschillende leeftijdscategorieën is het niet de verwachting dat de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers veel zal verschillen en in deze studie werden ook geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden. Om die reden wordt er hiervoor niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

d. Het aantal events was erg laag en hierdoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. Een aantal events meer of minder in een behandelgroep, verandert het relatief risico aanzienlijk. Ook doorkruist het betrouwbaarheidsinterval doorkruist eenzijdig het betrouwbaarheidsinterval van 0,75. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.

e. Het aantal events was erg laag en hierdoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. Een aantal events meer of minder in een behandelgroep, verandert het relatief risico aanzienlijk. Ook doorkruist betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.

Bijlage 8: Open-label extensiestudies van ELX/TEZ/IVA

	VX21-445-125 EPAR[15]	VX17-659-105 Daines et al. 2025[60]	VX20-445-119 Mall, 2025[61]	VX19-445-107 Wainwright et al. 2025[62]	VX18-445-110 EPAR[63]
Mutatie	Niet-F508del	F/F of F/MF	F/MF	F/F of F/MF	F/G of F/RF
Leeftijd	6 jaar en ouder	12 jaar en ouder	6 t/m 11 jaar	6 t/m 11 jaar	12 jaar en ouder
Follow-up duur	Interim-analyse:4 weken	Maximaal 192 weken Mediane follow-up = 172,6 weken	96 weken	Maximaal 192 weken Mediane follow-up = 156,2 weken	Interim-analyse: 24 weken
Longfunctie (ppFEV1)	ELX/TEZ/IVA +10,1% (SD=11,0) PBO → ELX/TEZ/IVA +7,1% (SD=7,3)	ELX/TEZ/IVA F/MF: +13,8% (95% BI: 12,3; 15,4) F/F: +10,7% (95% BI: 8,1; 13,3) PBO → ELX/TEZ/IVA F/MF: +15,3% (95% BI: 13,7; 16,8) TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA F/F: +10,9% (95% BI: 8,2; 13,6) Jaarlijkse verandering in ppFEV1 (gepoold) +0.02% (95% BI: -0.14; 0.19)	ELX/TEZ/IVA +6,9% (95% BI: 3,2; 10,5) PBO → ELX/TEZ/IVA +6.1% (95% BI: 2,6; 9,7)	ELX/TEZ/IVA +9.6% (95% BI: 5,4, 13,7) Jaarlijkse verandering in ppFEV1: -0.09% (95% BI: -1,01; 0,84)	ELX/TEZ/IVA F/G: +4,8% (95% BI: 2,53;7,10) (n=33) F/RF: +3,0% (95% BI: 1,46;4,54) (n=48) IVA → ELX/TEZ/IVA F/G: +4,7% (95% BI: 2,18;7,22) (n=32) TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA F/RF: +2,9% (95% BI: 1,51;4,29) (n=52)
Jaarlijks aantal longaanvallen	Niet bekend	F/MF: 0,21 events/jaar (95% BI: 0,17; 0,25) F/F: 0,18 events/jaar (95% BI: 0,12; 0,25)	Niet bekend	0,05 events/jaar	Niet bekend
Mate van luchtwegklachten (CFQ-R symptoomscore)	ELX/TEZ/IVA +20,1 punten (SD=20,7) PBO → ELX/TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA F/MF: +18,3 punten (95% BI: 15,3; 21,3)	ELX/TEZ/IVA +2,6 punten (95% CI: -1.6, 6.8)	ELX/TEZ/IVA +10,0 punten (95% BI: 6,9; 13,0)	ELX/TEZ/IVA F/G: +10,3 punten (95% BI: 6,19;14,4) (n=47) F/RF: +10,3 punten

VX21-445-125 EPAR[15]	VX17-659-105 Daines et al. 2025[60]	VX20-445-119 Mall, 2025[61]	VX19-445-107 Wainwright et al. 2025[62]	VX18-445-110 EPAR[63]
+14,7 punten (SD: 22,6)	F/F: +17,6 punten (95% BI: 12,8; 22,4) <u>PBO → ELX/TEZ/IVA</u> F/MF: +15,3 punten (95% BI: 12,3; 18,3) <u>TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA</u> F/F: +14,8 punten (95% BI: 9,7; 20,0)	<u>PBO → ELX/TEZ/IVA</u> +6,6 punten (95% CI: 2.5, 10.8)		(95% BI: 6,67;13,93) (n=78) <u>IVA → ELX/TEZ/IVA</u> F/G: +10,7 punten (95% BI: 6,11;15,29) (n=43) <u>TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA</u> F/RF: +9,1 punten (95% BI: 6,30;11,90) (n=73)

Literatuur

1. European Medicines Agency. SPC Kaftrio. 2025. Geraadpleegd op 11-7-2025 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_nl.pdf.
2. European Medicines Agency. Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor). An overview of Kaftrio and why it is authorised in the EU. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_en.pdf.
3. Zorginstituut Nederland. 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. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/29/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco.
4. Zorginstituut Nederland. 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. 2022. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/22/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco.
5. Zorginstituut Nederland. GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden voor kinderen van 6 t/m 11 jaar. 2022. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/20/gvs-advieselexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-nadere-voorwaarden.
6. Zorginstituut Nederland. GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden voor kinderen van 2 t/m 5 jaar. . 2024. Geraadpleegd op 11-7-2025 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/11/04/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco.
7. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Taaislijmziekte: wat is het? 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/cf-de-basis/.
8. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Taaislijmziekte: symptomen. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/symptomen-en-gevolgen/.
9. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Nederlandse CF Registratie Jaarrapport 2023. 2024. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://ncfs.nl/wp-content/uploads/2024/10/241030_NCFR-rapport-2023-V2.pdf.
10. Marson FAL, Bertuzzo CS and Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. Lancet Respir Med 2016; 4: e37-e8.
11. Mucovereniging. Wat loopt er mis op moleculair niveau? 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.muco.be/nl/wat-is-muco/oorzaken/wat-loopt-er-mis-op-moleculair-niveau/.
12. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023; 22: 17-30.
13. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Mutaties: een fout in het DNA. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/cf-de-basis/mutaties-een-fout-in-het-dna/.
14. van de Belt EC, Kraan J, Bouman K, et al. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: 485-9.
15. European Medicines Agency. Kaftrio-H-C-005269-WS-2551 : EPAR - Assessment report - Variation. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Burgel PR, Girodon E, Sharma N, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis harbouring two CFTR Class I variants: real-world data from the French compassionate programme. EClinicalMedicine 2025; 88: 103476.
17. Longfonds. Cystic fibrosis. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.longfonds.nl/longziekten/cystic-fibrosis.
18. Burgel PR, Southern KW, Addy C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. J Cyst Fibros 2024; 23: 187-202.
19. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388: 2519-31.
20. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. De levensverwachting bij taaislijmziekte. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/de-levensverwachting-bij-taaislijmziekte/.

21. European Medicines Agency. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. 2012. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ecfs.eu/sites/default/files/publications-free-access-articles/EMA_Workshop2012.pdf.
22. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. J Cyst Fibros 2018; 17: 503-10.
26. Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, et al. Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis Having a Residual Function Gene Mutation. Pulm Ther 2022; 8: 385-95.
27. NVALT, NVK and NCFS. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_-_cf.html.
28. Longfonds. Alles over spirometrie. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.longfonds.nl/alles-over-de-spirometrie.
29. European Medicines Agency. European Public Assessment Report EPAR Kaftrio. 2020. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
30. 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.
31. 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.
32. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Luchtwegklachten. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://ncfs.nl/over-taaislijmziekte/symptomen-en-gevolgen/luchtwegklachten/.
33. Quittner AL, Buu A, Messer MA, et al. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest 2005; 128: 2347-54.
34. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest 2009; 135: 1610-8.
35. Clinical Study Report. Protocol VX21-445-124. A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy an Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR mutation. . 2023.
36. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. Am J Respir Crit Care Med 2022; 206: 1361-9.
37. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365: 1663-72.
38. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. Health Qual Life Outcomes 2015; 13: 93.
39. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1219-25.
40. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2015; 3: 524-33.
41. De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros 2014; 13: 674-80.
42. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor Kalydeco® voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen. 2014. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2014/12/15/gvs-advies-ivacaftor-kalydeco-bij-behandeling-van-cystische-fibrose.

43. Zorginstituut Nederland. GVS-advies ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding bijlage 2-voorwaarden. 2021. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/25/gvs-advies-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-bijlage-2.
44. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. Eur Respir J 2024; 64.
45. Clinical Study Report. Protocol VX22-CFD-016. An Observational Study Evaluating Real-world Clinical Outcomes of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment in People With Cystic Fibrosis Who Have an Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-responsive non-F508del CFTR Genotype. 2023.
46. Sütering T, Bode SFN, Fischer R, et al. Successful Therapy over 12 Months of People with Cystic Fibrosis with Rare Non-phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutations with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI). Adv Respir Med 2024; 92: 559-72.
47. Livnat G, Dagan A, Heching M, et al. Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-F508del mutations. J Cyst Fibros 2023; 22: 450-5.
48. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. Lancet Respir Med 2024; 12: 888-900.
49. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, et al. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. Eur Respir J 2023; 61.
50. Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer Program]. Version 5.4. Copenhagen, The Cochrane Collaboration 2020.
51. European Medicines Agency. SPC Symkevi. 2024. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_nl.pdf.
52. Solomon GM, Linnemann RW, Rich R, et al. Evaluation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in individuals with cystic fibrosis and CFTR(N1303K) in the USA: a prospective, multicentre, open-label, single-arm trial. Lancet Respir Med 2024; 12: 947-57.
53. 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.
54. 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.
55. Veit G, Vaccarin C and Lukacs GL. Elexacaftor co-potentiates the activity of F508del and gating mutants of CFTR. J Cyst Fibros 2021; 20: 895-8.
56. European Medicines Agency. Kaftrio-H-C-005269-X-0033 : EPAR - Assessment report - Variation. 2024. Geraadpleegd op 05-07-2024 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
57. European Medicines Agency. Kaftrio-H-C-005269-X-0008-G: EPAR -Public assessment report-Variation. 2022. Geraadpleegd op 7-1-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf.
58. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208: 59-67.
59. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 1522-32.
60. Daines CL, Polineni D, Tullis E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Extension Study. Am J Respir Crit Care Med 2025.
61. Mall MA, Wainwright CE, Legg J, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥6 years with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: Results from a 96-week open-label extension study. Eur Respir J 2025.
62. Wainwright C, McColley SA, McNally P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children ≥6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A 192-Week, Phase 3, Open-Label Extension Study. Am J Respir Crit Care Med 2025.

63. European Medicines Agency. Kaftrio: EPAR -Public assessment report- Variation. 2021. Geraadpleegd op 7-1-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf.
64. European Medicines Agency. SPC Kalydeco. 2025. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_nl.pdf.
65. Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for ≥24 Weeks in People With CF and ≥1 F508del Allele: Interim Results of an Open-Label Phase Three Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2020.
66. Daines CL, Tullis E, Costa S, et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. Eur Respir J 2023; 62.
67. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). Lancet Respir Med 2014; 2: 902-10.
68. Pilewski JM, De Boeck K, Nick JA, et al. Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations. Pulm Ther 2020; 6: 303-13.
69. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2025; 13: 256-71.
70. 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.
71. Sadras I, Kerem E, Livnat G, et al. Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation. J Cyst Fibros 2023; 22: 1062-9.
72. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. J Cyst Fibros 2024; 23: 950-8.
73. Graeber SY, Balázs A, Ziegahn N, et al. Personalized CFTR Modulator Therapy for G85E and N1303K Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci 2023; 24.
74. European Medicines Agency. Kalydeco : EPAR - Public assessment report. 2012. Geraadpleegd op 11-07-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kalydeco-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van elexacaftor/ivacaftor/texacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) voor de behandeling van cystische fibrose van twee jaar en ouder zonder F508del mutatie

Voor beoordeling in het kader van uitbreiding van nadere voorwaarden

Definitief | 13 oktober 2025

Colofon

Contactpersoon	Mevr. N Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. H.A. Geuzinge
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Fabrikant	Vertex Pharmaceuticals

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**5**
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.3.1	ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA	7
2.3.2	IVA monotherapie	7
2.4	Aannames	7
3	**Budgetimpact**	**9**
4	**Conclusie**	**10**
5	**Referenties**	**11**
Bijlage I – scenarioanalyse met stakers na proefbehandeling		**12**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van uitbreiding van de nadere voorwaarden van elexacaftor/ivacaftor/texacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) op bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) is in tabletvorm geregistreerd in een combinatieschema met ivacaftor (IVA) voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-gen hebben. De behandeling is ook in granulaatvorm beschikbaar. ELX/TEZ/IVA granulaat is geregistreerd in een combinatieschema met IVA voor de behandeling van CF bij pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar die ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben.[1]

In februari 2025 heeft de *Committe for Medicinal Products for Human Us*e (CHMP) geadviseerd om de therapeutische indicatie uit te breiden voor patiënten van 2 jaar en ouder die tenminste één niet-klasse I mutatie in het CFTR gen hebben.[2] Dit betekent dat de geregistreerde indicatie uitgebreid zal worden voor patiënten die op beide allelen van het CFTR-gen een niet-F508del-mutatie hebben en die bewezen of mogelijk responsief zijn op behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA. Deze uitbreiding staat dan ook centraal aan dit rapport.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van CF staat beschreven in de landelijke kwaliteitsstandaard cystische fibrose uit 2020.[3] Patiënten met CF krijgen doorgaans een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzymsuppletietherapie). Dit wordt in dit rapport aangeduid als best ondersteunende zorg.

Patiënten van 1 maand en ouder met niet-F508del 'gating' mutaties of een R117H-mutatie kunnen behandeld worden met de CFTR-modulator IVA. Voor de patiënten met overige niet-F508del-mutaties zijn op dit moment geen CFTR-modulatoren beschikbaar.

Met de voorliggende indicatieuitbreiding kunnen alle patiënten met niet-F508del-mutaties op beide allelen van het CFTR-gen gebruik maken van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA, net als patiënten die ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben.

Aangezien het zeldzame mutaties betreft, waarvan niet bij alle de werkzaamheid van ELX/TEZ/IVA is onderzocht, zal er in Nederland gestart worden met een proefbehandeling. Dit houdt in dat na een proefbehandeling van 8 weken geëvalueerd zal worden of de behandeling effectief is (zie ook het **FT-rapport**). De gepast gebruik afspraken hieromtrent worden op dit moment nog afgestemd met partijen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Uit de Nederlandse CF-registratie blijkt dat in 2019 in totaal 1581 patiënten met CF in Nederland geregistreerd waren.[4] In 2023 is dit aantal opgelopen naar 1656 patiënten. Daarbij wordt er vermeld dat er ook nog patiënten zijn die niet in de registratie zijn opgenomen. De Nederlandse CF-registratie schat in dat er in totaal 1750 patiënten met CF in Nederland waren in 2023.[5] Op basis van de aantallen geregistreerde patiënten tussen 2019 en 2023 heeft het Zorginstituut een jaarlijks groeipercentage berekend van 1,17%. In deze BIA wordt aangenomen dat jaar 1 in 2026 valt. In **tabel 1** staan de prevalente aantallen per jaar weergegeven, waarin niet-geregistreerde patiënten meegerekend worden.

Het grootste deel van deze patiënten heeft een F508-del mutatie in het CFTR gen, en komt daarmee al in aanmerking voor ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA. De registratiehouder heeft additionele data bij het Nederlandse CF-registratie opgevraagd om te achterhalen hoeveel patiënten binnen de voorliggende indicatie vallen. Hieruit kwam naar voren dat in 2022 in totaal 157 patiënten 2 jaar en ouder waren met op beide allelen een niet-F508del mutatie. Daarvan hebben echter 35 patiënten tweemaal een klasse I mutatie waardoor zij niet responsief zijn op ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA. Dit betekent dat er in 2022 in totaal 122 patiënten waren die mogelijk responsief zijn op ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA en onder de voorliggende indicatie-uitbreiding vallen. Dit is 7,5% van het totaal aantal patiënten met CF in 2022 (122/1635=7,5%).

Uit gegevens van het Nederlandse CF-register blijkt dat in 2023 in totaal 90% van de patiënten ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA gebruikten die hiervoor in aanmerking kwamen. Op basis hiervan wordt in deze BIA aangenomen dat de marktpenetratie 90% zal zijn. Gezien de ervaring die er al is met deze behandeling, neemt het Zorginstituut aan dat patiënten die in aanmerking komen direct zullen starten met de behandeling.

Aangezien nog niet bij alle niet-F508del mutaties bewezen is dat ELX/TEZ/IVA effectief zal zijn, zal in de praktijk waarschijnlijk een deel van de startende patiënten de behandeling staken omdat de proefbehandeling niet effectief is bij hun specifieke mutaties. In Frankrijk is er al een *compassionate use* programma met een proefbehandeling voor deze patiënten opgezet. Uit een gepubliceerde studie hierover blijkt dat 60% van de starters de behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA mocht voortzetten wegens voldoende respons.[6] Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om op basis van de mutaties bij de Nederlandse patiëntengroep een inschatting te maken van het percentage patiënten wat responsief zal zijn. De registratiehouder heeft aangegeven geen inschatting te kunnen maken. Om deze reden wordt in de base case analyse van deze BIA geen rekening gehouden met stakers. In een scenario laten we het effect op de budgetimpact zien wanneer 40% van de patiënten na de proefbehandeling zou staken. Dit scenario is uitgewerkt in **Bijlage I** van dit rapport.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat gebruik zal maken van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten met CF in Nederland	1811,9	1833,0	1854,4
Waarvan 2 jaar en ouder, op beide allelen een niet-F508del mutatie die mogelijk responsief zijn (7,5%)	135,2	136,8	138,4
Marktpenetratie	90%	90%	90%
Totaal aantal patiënten met niet-F508del-mutaties op beide allelen van het CFTR-gen dat gebruik zal maken van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA	**121,7**	**123,1**	**124,5**

2.2 Substitutie

Patiënten van 1 maand en ouder met niet-F508del 'gating' mutaties of een R117H-mutatie kunnen momenteel behandeld worden met de CFTR-modulator IVA monotherapie. Voor de patiënten met overige niet-F508del-mutaties zijn op dit moment geen CFTR-modulatoren beschikbaar.

Uit opgevraagde gegevens van het NCFS blijkt dat er momenteel 24 patiënten van 2 jaar en ouder met niet-F508del 'gating' mutaties of een R117H-mutatie gebruik maken van IVA monotherapie. Dit komt neer op 19,7% (24/122=19,7%) van de patiënten van 2 jaar en ouder die op beide allelen een niet-F508del mutatie hebben en mogelijk responsief zijn op ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA. De overige patiënten krijgen alleen best ondersteunende zorg en geen CFTR-modulatoren.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

ELX/TEZ/IVA en IVA zijn beschikbaar is sachets granulaat en in tabletvorm. De sachets granulaat zijn bedoeld voor kinderen tot 6 jaar oud. Oudere kinderen en volwassenen kunnen gebruik maken van tabletten. Een overzicht van de apotheekinkoopprijzen (AIP's) is weergegeven in **tabel 2**. Deze zijn gebaseerd op de taxe van augustus 2025.[8]

Het Zorginstituut gaat in de berekeningen uit van 100% therapietrouw. Het is echter mogelijk dat patiënten in de praktijk wel eens een dosis overslaan. Dit resulteert er niet altijd in dat patiënten dan ook minder tabletten/sachets bij de apotheek ophalen. Het Zorginstituut is dan ook van mening dat de aanname van 100% therapietrouw het beste aansluit bij de hoeveelheid tabletten/granulaat wat in de apotheek wordt opgehaald.

In de base case analyse wordt aangenomen dat patiënten de behandeling niet staken, terwijl dit in de praktijk bij een deel van de patiënten echter anders zal zijn (zie **paragraaf 2.1**). Na een proefbehandeling van 8 weken zal namelijk geëvalueerd worden of patiënten responsief zijn op de behandeling en of zij de behandeling kunnen continueren. Om deze reden wordt in een scenario wél gerekend met stakers (zie **Bijlage I** van dit rapport).

Tabel 2: overzicht van de lijstprijzen

	AIP per verpakking	Aantal stuks per verpakking	AIP per stuk
ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA			
ELX/TEZ/IVA granulaat			
60/40/80 mg	€8271,03	28	€295,39
75/50/100 mg	€8271,03	28	€295,39
ELX/TEZ/IVA tablet			
37,5/25/50 mg	€8271,03	56	€147,70
75/50/100 mg	€8271,03	56	€147,70
IVA granulaat			
59,5 mg	€4778,81	28	€170,67
75 mg	€4778,81	28	€170,67
IVA tablet			
75 mg	€4778,81	28	€170,67
150 mg	€4778,81	28	€170,67
IVA monotherapie*			
IVA granulaat			
50 mg	€11.000	56	€196,43

75 mg	€11.000	56	€196,43
IVA tablet 150 mg	€11.000	56	€196,43

Deze prijzen zijn gebaseerd op de taxe van augustus 2025[8]
*Het ministerie VWS heeft een financieel arrangement afgesloten voor deze behandeling waardoor de daadwerkelijke prijs lager is dan de weergegeven AIP.

2.3.1 ELX/TEZ/IVA in combinatie met IVA

De doseringen van ELX/TEZ/IVA en IVA zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en leeftijd van de patiënt.[1] In **tabel 2** is te zien dat de AIP's van de verschillende doseringen gelijk aan elkaar zijn. Wel is er een prijsverschil tussen sachets granulaat en tabletten.

Voor de sachets granulaat geldt het volgende innameschema: dagelijks één sachet ELX/TEZ/IVA in de ochtend en één sachet IVA in de avond.[1] Dit komt neer op €466,07 (€295,39 + €170,67) per dag. De kosten voor een heel jaar bedragen daarmee €170.114.

Voor de tabletten geldt het volgende innameschema: dagelijks twee tabletten ELX/TEZ/IVA in de ochtend en één tablet IVA in de avond.[1] Dit komt neer op €466,07 ((€147,70*2)+ €170,67) per dag. De kosten voor een heel jaar bedragen daarmee €170.114 (zie **tabel 3**).

Aangezien de jaarlijkse behandelkosten dus niet verschillen tussen granulaat en tabletten, hoeft er in deze BIA geen onderverdeling in leeftijd en/of gewicht gemaakt te worden voor het berekenen van de budgetimpact.

Een proefbehandeling van 8 weken kost in totaal €26.099,68 per patiënt.

2.3.2 IVA monotherapie

Het aanbevolen innameschema IVA in het geval van monotherapie is dagelijks één sachet in de ochtend en één sachet in de avond.[9] Dit geldt voor zowel de sachets als de tabletten. De kosten per dag bedragen daarmee €392,86 (€196,43*2). Per jaar komen de kosten per patiënt uit op €143.393. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het ministerie van VWS een financieel arrangement heeft afgesloten voor IVA monotherapie waardoor de daadwerkelijk betaalde prijs lager is dan de AIP die in deze BIA wordt aangehouden.

Tabel 3: overzicht van de kosten per patiënt

	ELX/TEZ/IVA en IVA	IVA monotherapie*
Kosten per patiënt		
per dag	€466,07	€392,86
per jaar	€170.113,99	€143.392,86

*Het ministerie VWS heeft een financieel arrangement afgesloten voor deze behandeling waardoor de daadwerkelijke kosten lager zijn dan wat er in deze tabel is weergegeven.

In deze BIA wordt geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Patiënten die niet in de CF-registratie zijn opgenomen maken ook gebruik van CFTR-modulatoren.
- Het aantal prevalente patiënten groeit met 1,17% per jaar.
- 7,5% van de totale CF-populatie valt onder de voorliggende indicatie (patiënten van 2 jaar en ouder met op beide allelen van het CFTR-gen een niet-F508del mutatie en die bewezen of mogelijk responsief zijn op behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA).

- 19,7% van de populatie die in aanmerking komt voor ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA in deze vergoedingsaanvraag maakt in de huidige praktijk gebruik van IVA monotherapie.
- In de praktijk zullen er patiënten zijn waarbij de behandeling niet effectief is en die de proefbehandeling dus zullen staken. Het is op dit moment niet goed in te schatten bij hoeveel patiënten dit het geval zal zijn. In de base case analyse wordt daarom aangenomen dat alle patiënten de behandeling voortzetten. In een scenarioanalyse is aangenomen dat 40% van de patiënten de behandeling staakt nadat de proefbehandeling onvoldoende effectief blijkt (zie **Bijlage I** van dit rapport).
- De marktpenetratie is gelijk aan wat er bij de eerdere indicaties van deze behandeling is gezien, namelijk 90%.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

3 Budgetimpact

In **tabel 4** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de patiënten met CF van 2 jaar en ouder die op beide allelen van het CFTR-gen een niet-F508del-mutatie hebben en die bewezen of mogelijk responsief zijn op behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA bedraagt €20,8 miljoen in jaar 1, €20,9 miljoen in jaar 2 en €21,3 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €17,3 miljoen in jaar 1, €17,5 miljoen in jaar 2 en €17,8 miljoen in jaar 3.

Tabel 4: budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantallen patiënten			
Totaal aantal patiënten met niet-F508del-mutaties op beide allelen van het CFTR-gen dat gebruik zal maken van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA	122	123	125
Aantal patiënten waarbij IVA monotherapie gesubstitueerd wordt (19,7%)	24	24	24
Aantal patiënten waarbij geen substitutie plaatsvindt	98	99	100
Kosten			
ELX/TEZ/IVA en IVA	€20.753.906	€20.924.020	€21.264.248
Substitutie: IVA monotherapie	€3.441.429	€3.441.429	€3.441.429
Budgetimpact	**€17.312.478**	**€17.482.592**	**€17.822.820**

Wanneer wordt aangenomen dat 40% van de patiënten de behandeling staakt nadat de proefbehandeling onvoldoende effectief blijkt, dan komt de budgetimpact uit op €10,4 miljoen in jaar 3 (zie **Bijlage I** van dit rapport).

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in jaar 3 maximaal 125 patiënten met CF van 2 jaar en ouder die op beide allelen van het CFTR-gen een niet-F508del-mutatie hebben en die bewezen of mogelijk responsief zijn op behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA hier gebruik van gaan maken. De kosten per patiënt per jaar bedragen €170.114. Bij het grootste deel van de patiënten vindt er geen substitutie plaats. Bij 19,7% van de patiënten vindt er substitutie plaats van IVA monotherapie, waarvan de kosten per patiënt per jaar €143.393 bedragen (op basis van de lijstprijs).

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA €21,3 miljoen wanneer alle patiënten die de behandeling starten ook voort zullen blijven zetten. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €17,8 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over hoeveel patiënten uiteindelijk daadwerkelijk responsief zijn op de behandeling. In een scenario is daarom doorgerekend wat de budgetimpact is als 40% van de patiënten na de proefbehandeling de behandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA staakt. In dat scenario bedraagt de budgetimpact €10,4 miljoen in jaar 3.

Daarnaast is het belangrijk te vermelden dat er gerekend is met lijstprijzen, terwijl het ministerie van VWS een financieel arrangement heeft afgesloten voor IVA monotherapie. Dit betekent dat de daadwerkelijk betaald prijs voor IVA monotherapie in de praktijk lager is.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 21-07-2025.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Kaftrio 2025.
2. EMA (2025). Combination of cystic fibrosis medicines to treat patients with rare mutations. Via https://www.ema.europa.eu/en/news/combination-cystic-fibrosis-medicines-treat-patients-rare-mutations.
3. Federatie Medisch Specialisten (2019). Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF). Via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/indicatie_voor_long transplantatie_bij_cf.html.
4. Nederlandse CF registratie. Jaarrapport 2019. Baarn, Nederland: Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting, 2020.
5. Nederlandse CF registratie (2024). Jaarrapport 2023.
6. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. Lancet Respir Med 2024; 12: 888-900. via 10.1016/S2213-2600(24)00208-X.
7. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, et al. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. Eur Respir J 2023; 61 via 10.1183/13993003.02437-2022.
8. KNMP. G-standaard: taxe augustus 2025 2025.
9. EMA. SmPC Kalydeco 2024.

Bijlage I – scenarioanalyse met stakers na proefbehandeling

Percentage stakers
In deze scenarioanalyse wordt aangenomen dat 40% van de patiënten na de proefbehandeling van 8 weken niet verder behandeld zullen worden met ELZ/TEZ/IVA i.c.m IVA, omdat de proefbehandeling onvoldoende effectief blijkt. De overige 60% zal de behandeling wél voortzetten. Er wordt in dit scenario aangenomen dat deze verdeling van toepassing is op zowel de patiënten die in de huidige situatie nog geen CFTR-modulatoren gebruiken als de patiënten die al gebruik maken van IVA monotherapie. In de praktijk zou het percentage stakers echter verschillend kunnen zijn bij deze twee groepen.
Ook dient vermeld te worden dat niet goed is in te schatten hoeveel stakers er daadwerkelijk verwacht kunnen worden in de Nederlandse praktijk. Het percentage van 40% wordt aangenomen om te laten zien wat effect van een dergelijk percentage is op de budgetimpact. Het percentage is gebaseerd op het Franse *compassionate use programma*.[6] De verdeling van mutaties is echter in Nederland niet hetzelfde als in Frankrijk en ook de criteria voor het staken/continueren van de behandeling kunnen verschillen. De gepast gebruik afspraken waarin de start- en stopcriteria worden opgenomen, worden op dit moment nog afgestemd met partijen.

Aantal patiënten
In dit scenario wordt aangenomen dat er in jaar 1 in totaal 121,7 patiënten met de proefbehandeling zullen starten. Dit is hetzelfde als in de base case analyse (zie tabel 1 van de BIA). In de base case wordt een lichte groei in het aantal patiënten per jaar meegenomen. Om deze scenarioanalyse niet overmatig ingewikkeld te maken, wordt hierin aangenomen dat het aantal patiënten per jaar gelijk blijft. Aangezien de groei van het aantal patiënten in de base case analyse beperkt was (namelijk 1,4 patiënten per jaar) zal dit weinig invloed hebben op de budgetimpact. Er wordt aangenomen dat alle patiënten in jaar 1 direct met de proefbehandeling starten. In **tabel B1** zijn de patiëntaantallen weergegeven. De overige aannames, o.a. met betrekking tot de marktpenetratie, zijn hetzelfde als in de base case analyse.

Tabel B1: Geschatte aantal patiënten dat gebruik zal maken van ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat de proefbehandeling zal starten	121,7	n.v.t.*	n.v.t.*
Aantal patiënten dat de behandeling zal staken (40%)	48,7	n.v.t.	n.v.t.
Aantal patiënten dat de behandeling zal continueren (60%)	73,0	73,0	73,0

*In deze jaren zullen wel nieuw-gediagnosticeerde patiënten een proefbehandeling kunnen starten. Aangezien dit zeer weinig patiënten paar jaar zullen zijn, is om pragmatische redenen ervoor gekozen om dit niet door te rekenen. Dit zal zeer weinig impact hebben op de budgetimpact.

Kosten per patiënt
De kosten per patiënt zijn hetzelfde als in de base case analyse.
Patiënten die in de huidige praktijk IVA monotherapie krijgen, en die na de proefbehandeling met ELX/TEZ/IVA i.c.m. IVA de behandeling staken, zullen in deze analyse weer terug gaan naar IVA monotherapie. Bij deze patiënten vindt er alleen substitutie van 8 weken IVA monotherapie plaats. Deze kosten bedragen €22.000.

Budgetimpact
In **tabel B2** is de budgetimpact weergegeven wanneer wordt aangenomen dat 40% van de patiënten na de proefbehandeling niet verder gaat met de behandeling met TEZ/ELX/IVA i.c.m. IVA. De budgetimpact komt hierbij uit op €10,4 miljoen in jaar 3.

Tabel 4: budgetimpact wanneer wordt aangenomen dat 40% van de patiënten de behandeling staakt

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantallen patiënten			
Aantal patiënten dat de proefbehandeling zal starten	122	n.v.t.*	n.v.t.*
Aantal patiënten dat de behandeling zal staken	49	n.v.t.	n.v.t.
Waarvan patiënten die eerder IVA monotherapie kregen	10	n.v.t.	n.v.t.
Aantal patiënten dat de behandeling zal continueren	73	73	73
Waarvan patiënten die eerder IVA monotherapie kregen	14	14	14
Kosten			
ELX/TEZ/IVA en IVA			
Patiënten die de behandeling staken	€1.278.884	n.v.t.	n.v.t.
Patiënten die de behandeling voortzetten	€12.419.676	€12.419.676	€12.419.676
Substitutie IVA monotherapie			
Patiënten die de behandeling met ELX/TEZ/IVA staken	€220.000	n.v.t.	n.v.t.
Patiënten die de behandeling met ELX/TEZ/IVA voorzetten	€2.007.500	€2.007.500	€2.007.500
Budgetimpact	**€11.471.060**	**€10.412.176**	**€10.412.176**

*Er wordt aangenomen dat patiënten alleen in het eerste jaar starten met de proefbehandeling. In jaar 2 en 3 zullen wel nieuw-gediagnosticeerde patiënten een proefbehandeling kunnen starten. Aangezien dit zeer weinig patiënten paar jaar zullen zijn, is om pragmatische redenen ervoor gekozen om dit niet door te rekenen. Dit zal zeer weinig impact hebben op de budgetimpact.