



> Return address PO Box 320, 1110 AH Diemen

Ministry of Health, Welfare and Sport  
PO Box 20350  
2500 EJ THE HAGUE

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contact**  
Ms M.J.S. de Vries

2022016965

Date 20 June 2022  
Subject GVS advice elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combination with ivacaftor (Kalydeco®): extension of further conditions

**Our reference**  
2022016965

Dear Mr Kuipers,

In your letter of 30 March 2022 (CIBG-22-03602), you asked the National Health Care Institute to advise on the extension of the further conditions for the reimbursement of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) and ivacaftor mono preparation (Kalydeco®) for application in patients aged 6 to 11 with cystic fibrosis having at least one F508del mutation in the CFTR gene.

We will reply to your request in the form of a letter report.

### **Background**

Since 1 January 2022, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) has been included in the Medicine Reimbursement System (GVS) on List 1B, subject to further reimbursement conditions.

The current further conditions for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor are:  
Only in combination with ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis (CF) patients aged 12 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene.

Since 1 June 2015, ivacaftor (Kalydeco®) has been included in the medicine reimbursement system (GVS) on List 1B, subject to further reimbursement conditions.

The current further conditions for ivacaftor are:

Only for cystic fibrosis (CF) patients:

- 1 with the 'gating mutations' for which ivacaftor is registered,
- 2 with an R117H mutation for which ivacaftor is registered,
- 3 six years and older in combination with tezacaftor/ivacaftor who
  - a are homozygotic for the F508del mutation in the CFTR gene,
  - b are heterozygotic for the F508del mutation and have one of the following mutations in the CFTR gene: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A-G, 5945L, 5977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-1G and 3849+10kbC-, T, or

- 4 twelve years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene, in combination with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

In November 2021, the European Medicines Agency (EMA) approved the extension of the existing indication of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor with ivacaftor to include the use for CF patients aged 6 to 11 who have at least one F508del mutation in the CFTR gene. This indication is now subject to a request for reimbursement.

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

### **Conclusion of substantive assessment (See appendix)**

#### *Assessment of therapeutic value*

The assessment of the therapeutic value and the description of the clinical studies are described in the appendix.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combination with ivacaftor (Kalydeco®) complies with the established medical science and medical practice and has added therapeutic value compared to lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combination with ivacaftor (Kalydeco®), ivacaftor monotherapy (Kalydeco®) and/or standard symptomatic treatment for the treatment of patients aged 6 to 11 with cystic fibrosis with at least one F508del mutation in the CFTR gene.

#### *Budget impact analysis*

A total of 178 children aged between 6 and 11 are expected to be treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) + ivacaftor mono preparation (Kalydeco®). A 100% market penetration is assumed. Per patient per year, this costs €175,733. This calculation is based on 88% patient compliance – this is determined on the basis of real-world data from the other CFTR modulators. The total cost of treatment for 178 patients comes to € 31,280,452 per year. For some of the patients, the treatment costs will be substituted, which amount to a total of €14,772,454. Extension of the further condition for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) with ivacaftor (Kalydeco®) in patients with cystic fibrosis aged 6 to 11 with at least one F508del mutation in the CFTR gene is associated with additional costs of €16.5 million charged to the pharmacy budget.

#### *Cost-effectiveness*

A financial arrangement has already been agreed by the Ministry of Health, Welfare and Sport [VWS] for all current and future indications of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. In consultation with VWS and the National Health Care Institute's Insured Package Advisory Committee (ACP), it was decided to refrain from a cost-effectiveness analysis for the assessment of the extension of the further conditions of combination therapy for this indication.

### **Advice**

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combination with ivacaftor mono preparation (Kalydeco®) complies with the established medical science and medical practice and has added therapeutic value compared to the standard treatment for patients aged 6 to 11 with cystic fibrosis having at least one F508del mutation in the CFTR gene.

Since price agreements have already been made for this indication, among others, the National Health Care Institute recommends that you amend the further

conditions for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) and ivacaftor mono preparation (Kalydeco®) as below and extend them with the assessed indication. The National Health Care Institute also recommends that the combination therapy be regularly evaluated based on the start and stop criteria established by the physicians' association. During previous assessments of CFTR modulators, agreements were already reached about this; this assessment will be taken into account.

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

*Adjustment of further conditions for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®)*

Only in combination with ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis (CF) patients aged 6 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene.

*Adjustment of further condition for ivacaftor (Kalydeco®)*

Only in combination with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis (CF) patients aged 6 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene.

Yours sincerely,

Sjaak Wijma  
*Chair of the Executive Board*

Appendix: Assessment of the extension of the further condition

# Bijlage

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

## **Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarden**

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor (Kalydeco®) (vanaf nu ELX/TEZ/IVA) voor de behandeling van kinderen van 6 tot en met 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen is nog niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut Nederland<sup>[1, 2]</sup>.

### **Date**

20 June 2022

### **Our reference**

2022016965

### *Cystische fibrose bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar*

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

Bij jonge kinderen staan recidiverende infecties van de luchtwegen, een verminderde pancreasfunctie, gastro-intestinale symptomen als galstenen en een vertraagde groei op de voorgrond. Jonge kinderen hebben vaak nog een goede longfunctie, maar naarmate zij ouder worden krijgen ze meer longschade en neemt de longfunctie steeds verder af.<sup>[5, 6]</sup>

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het soort mutatie. CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie (F/F), heterozygote F508del mutatie plus een minimale functie mutatie (F/MF) of een heterozygote F508del mutatie plus een "gating" mutatie (F/G) hebben een ernstiger ziektebeeld met een snellere achteruitgang in longfunctie dan patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een residuale functie mutatie (F/RF), desondanks verschilt de levensverwachting voor beide patiëntengroepen niet. De belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten is irreversibele schade aan de longen. De levensverwachting van CF-patiënten ligt rond de 40 tot 50 jaar.<sup>[1]</sup>

### *Behandeling*

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

CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie kunnen op dit moment

worden behandeld met lumacaftor/ivacaftor<sup>[7]</sup> (Orkambi®) (vanaf nu LUM/IVA) en tezacaftor/ivacaftor<sup>[8]</sup> (Symkevi®/Kalydeco®) (vanaf nu TEZ/IVA). Voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie is TEZ/IVA beschikbaar als CFTR-modulator en voor CF van 6 t/m 11 jaar met een F/G mutatie is ivacaftor monotherapie<sup>[9, 10]</sup> (Kalydeco®) (vanaf nu IVA) beschikbaar als CFTR-modulator. Voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie of met een heterozygote F508del mutatie plus een nog onbekende CFTR-mutatie (F/N) wordt er op dit moment nog geen CFTR-modulator vergoed en deze patiënten worden dus enkel behandeld met de standaard symptomatische behandeling.

**National Health Care Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

### *Studiegegevens*

Studie 116 (VX19-445-116) is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie. Inclusiecriteria waren een percentage ppFEV1 van minstens 70%, een LCI<sub>2,5</sub> van minstens 7,5, een lichaamsgewicht van minimaal 15 kg en een stabiel ziekteverloop. De patiënten werden ingedeeld in twee behandelgroepen: ELX/TEZ/IVA en placebo. Patiënten met een lichaamsgewicht van lager dan 30 kg kregen een maal daags 100 mg elexacaftor, een maal daags 50 mg tezacaftor en tweemaal daags 75 mg ivacaftor en patiënten met een lichaamsgewicht van 30 kg en hoger kregen een maal daags 200 mg elexacaftor, een maal daags 100 mg tezacaftor en tweemaal daags 150 mg ivacaftor. De behandelduur in de studie was 24 weken. De primaire uitkomstmaat was de longklaringsindex (LCI<sub>2,5</sub>). Secundaire uitkomstmaten van deze studie waren zweetchlorideconcentratie, CFQ-R symptoomscore, de longfunctie (ppFEV1) en de veiligheid. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de lange termijn extensiestudie met een duur van 96 weken (Studie 119).<sup>[11]</sup>

Studie 106 (VX18-445-106) is een multicenter open-label fase III studie bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie of een F/MF mutatie. Inclusiecriteria waren een ppFEV1 van minstens 40% en een stabiel ziekteverloop. Patiënten met levercirrose, een orgaan- of stamceltransplantatie of longontstekingen veroorzaakt door micro-organismen die zorgen voor een snellere achteruitgang van de longfunctie werden mochten niet deelnemen aan het onderzoek. Er was een wash-out periode van 28 dagen voor patiënten die voorafgaand aan de studie een CFTR-modulator gebruikten. De studie bestond uit twee delen: Deel A had als doel om de farmacokinetiek bij kinderen vast te stellen en werd gebruikt om de dosering bij kinderen te bepalen. Deel B had als doel om de veiligheid en effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen te bepalen. Alle patiënten in de studie werden behandeld met ELX/TEZ/IVA. De dosering van ELX/TEZ/IVA in deel B van de studie was gelijk aan de dosering die gebruikt werd in studie 116. De behandelduur van deel B was 24 weken. De primaire uitkomstmaat van deel B van de studie was de veiligheid en tolereerbaarheid. Secundaire uitkomstmaten van deze studie waren de longfunctie (ppFEV1), de longklaringsindex (LCI<sub>2,5</sub>), zweetchlorideconcentratie, de Cystische Fibrose Questionnaire-revised (CFQ-R) symptoomscore, het aantal pulmonale exacerbaties en hospitalisaties gerelateerd aan CF, de farmacokinetische parameters van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor (AUC en Cmax), de body mass index (BMI), de lichaamslengte en het lichaamsgewicht. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de lange termijn extensiestudie met een duur van 96 weken (Studie 107 (VX19-445-107)).<sup>[12]</sup>

### *Gunstige effecten*

Vanwege het verschil in de vergelijkende behandelingen zullen de resultaten voor de kinderen met een F/MF mutatie en kinderen met een F/F mutatie afzonderlijk besproken worden. Er zijn geen afzonderlijke studies van ELX/TEZ/IVA beschikbaar waren voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie, een F/G mutatie of een F/N mutatie. Daarom worden deze drie subgroepen gezamenlijk besproken.

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

### Kinderen met een F/MF mutatie

In studie 116 zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA na 24 weken bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie ten opzichte van placebo voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+11,0% [95% BI: 6,9;15,1]) en een significante verbetering van de longklaring (LCI<sub>2,5</sub>) (-2,26 [95% BI: -2,71;-1,81]). Daarnaast zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA ten opzichte van placebo voor een klinische relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-51,2 mmol/l [95% BI: -55,3;-47,1]) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+5,5 [95% BI: 1,0;10,0]).<sup>[12]</sup>

De effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie is daarnaast ook onderzocht in studie 106. In de studie zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA na 24 weken voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI<sub>2,5</sub>) (-1,72 [95% BI: -2,11;-1,33]) en een klinische relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+9,1% [95% BI: 6,3;11,9]). Tevens zorgde ELX/TEZ/IVA voor een klinische relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-55,1 mmol/l [95% BI: -59,0;-51,2]) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+6,9 [95% BI: 3,2;10,6]). Aangezien er geen placebogroep in deze studie was, is het niet bekend wat het placebogecontroleerde effect was.<sup>[12]</sup>

De effectiviteit van ELX/TEZ/IVA komt in beide studies ongeveer overeen en laten zien dat ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/MF mutatie zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore. Bovendien zorgt het voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar die ongeveer gelijk is aan de verlaging van de zweetchlorideconcentratie die gezien werd bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/MF mutatie (respectievelijk -51,2 mmol/l [95% BI: -55,3;-47,1] en -42,2 mmol/l [95% BI: -44,0;-40,4])<sup>[13]</sup>. Het is echter niet bekend wat de lange termijn effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar is. Studies bij volwassenen laten zien dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA ook op de lange termijn behouden blijft<sup>[1, 2]</sup>. Aangezien de zweetchlorideverlaging van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar vrijwel overeenkomt met de zweetchlorideverlaging bij volwassenen is het de verwachting dat ELX/TEZ/IVA ook bij kinderen van 6 t/m 11 jaar de effectiviteit op de langere termijn behouden blijft.

### Kinderen met een F/F mutatie

In studie 106 zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA na 24 weken bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+11,2% [95% BI: 7,2;15,2]) en een significante verbetering van de longklaring (LCI<sub>2,5</sub>) (-1,64 [95% BI: -2,34;-0,94]). Daarnaast zorgde de behandeling met ELX/TEZ/IVA voor een klinische relevante verlaging

van de zweetchlorideconcentratie (-70,4 mmol/l [95% BI: -75,6;-65,3]) en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore (+7,0 [95% BI: 3,9;10,1]). Aangezien er geen placebogroep in deze studie was, is het niet bekend wat het placebocontroleerde effect was.<sup>[12]</sup>

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

Zowel TEZ/IVA als LUM/IVA zorgden in respectievelijk studie 115 (Davies et al. 2021) en studie 109 (Ratjen et al. 2017) ten opzichte van placebo voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (respectievelijk -0,57 [95% BI: -1,23;-0,13] en 1,1 [95% BI: -1,4;-0,08]) en een statistisch significante en waarschijnlijk ook klinisch relevante verbetering van de longfunctie (respectievelijk +3,2% [95% BI: 0,35;6,05]) en +2,4% [95% BI: 0,4;4,4]). Bovendien zorgden TEZ/IVA en LUM/IVA beiden ook voor een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (respectievelijk -10,7 [95% BI: -18,5;-2,9] en -20,8 [95% BI: -23,4;-18,2]), maar er werd voor beide geneesmiddelen geen significant effect op de CFQ-R symptoomscore aangetoond. Hierbij moet worden opgemerkt dat de duur van de studie van TEZ/IVA korter was dan de studie van LUM/IVA. Op de lange termijn was de effectiviteit van beide middelen ongeveer gelijk en zorgden beide geneesmiddelen in open-label extensiestudies (studie 116 voor TEZ/IVA en studie 110 (Chilvers et al. 2021) voor LUM/IVA) na een studieduur van 96 weken ook voor een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore.<sup>[8]</sup>

De behandeling met ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie lijkt te zorgen voor een statistisch significante en mogelijk ook klinisch relevante verbetering van de longfunctie en CFQ-R symptoomscore ten opzichte van de behandeling met TEZ/IVA en LUM/IVA. Dit verschil in effectiviteit werd ook gezien bij CF-patiënten vanaf 12 jaar met een F/F mutatie<sup>[14, 15]</sup>. Het effect dat werd behaald met ELX/TEZ/IVA op het verlagen van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar was ook minstens gelijkwaardig aan de verlaging die werd behaald na 24 weken behandeling bij CF-patiënten vanaf 12 jaar met dezelfde mutatie (respectievelijk -70,4 mmol/l [95% BI: -75,6;-65,3] en -46,2 mmol/l [95% BI: -48,7;-43,7])<sup>[15]</sup>. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de studie bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie, patiënten eerst vier weken behandeld werden met TEZ/IVA en dat het daadwerkelijke effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie hoger zal zijn en waarschijnlijk ongeveer gelijk zal zijn aan het effect dat gezien wordt bij kinderen van 6 t/m 11 jaar.

#### Kinderen met een F/RF mutatie, F/G mutatie of F/N mutatie

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntengroepen. Voor TEZ/IVA en IVA zijn er wel studies beschikbaar die de effectiviteit hebben bepaald bij kinderen van 6 t/m 11 jaar.

Bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie zorgde TEZ/IVA voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI<sub>2,5</sub>) (-1,14 [95% BI: -1,58;-0,70]) en een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie (-14,8 mmol/l [95% BI: -23,3;-6,3]). Ook was er een niet significante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) (+2,9% [95% BI: -1,6;7,4]), maar werd er geen significant effect gezien op de CFQ-R symptoomscore. De verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar was ongeveer gelijk aan de verlaging van de zweetchlorideconcentratie die werd gezien bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder

met een F/RF mutatie (-9,5 mmol/l [95% BI: -11,7;-7,3]). Om die reden concludeerde het Zorginstituut dat de effectiviteit van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar gelijk is aan de effectiviteit van TEZ/IVA bij CF-patiënten vanaf 12 jaar.<sup>[8]</sup>

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

Bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/G mutatie zorgde IVA voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (+12,5% [95% BI: 6,6;18,3]), maar er werd geen significante verbetering van de CFQ-R symptoomscore gevonden<sup>[9]</sup>. Daarnaast was er een klinisch relevante verlaging in de zweetchlorideconcentratie (-54,3 mmol/l [95% BI: -61,8;-46,8]) die ongeveer gelijk was aan de verlaging in de zweetchlorideconcentratie bij volwassenen (-47,9 mmol/l [95% BI: -51,3;-44,5])<sup>[9]</sup>.

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

#### *Ongunstige effecten*

Het gebruik van ELX/TEZ/IVA was over het algemeen veilig en het werd goed verdragen door patiënten. De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoesten, hoofdpijn en pyrexie. De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten waren mild tot matig ernstig van aard en waren over het algemeen klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose<sup>[12]</sup>. Bij 1 patiënt (1,5%) was er sprake van een ernstig ongunstig effect, maar deze was niet interventie-gerelateerd (pneumonie in combinatie met een rhinovirusinfectie en een metapneumovirusinfectie)<sup>[12]</sup>. Er werden geen andere ongunstige effecten gevonden die niet al werden gezien bij de leeftijdsgroep van 12 jaar en ouder. Een patiënt (1,5%) staakte de behandeling vanwege een ongunstig effect (huiduitslag)<sup>[12]</sup>. Er is dus geen reden om aan te nemen dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA onveiliger is dan een behandeling met TEZ/IVA, LUM/IVA en IVA.

#### *Discussie*

ELX/TEZ/IVA zorgde bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of F/MF mutatie voor een statistisch significante verbetering van de longklaring (LCI<sub>2,5</sub>) en een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1). Ook was er een klinisch relevante verlaging van de zweetchlorideconcentratie en een klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore.<sup>[5, 12, 11]</sup>

De effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie was beter dan de effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA. Dit komt ook overeen met hetgeen dat gezien werd bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met dezelfde mutatie<sup>[2]</sup>. Hieruit wordt geconcludeerd dat ELX/TEZ/IVA voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en bij deze patiëntengroep een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van TEZ/IVA en LUM/IVA.

De verlaging in de zweetchlorideconcentratie door ELX/TEZ/IVA voor CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie of een F/MF mutatie komt overeen met de verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij CF-patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie of een F/MF mutatie. De verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore is wel lager dan bij volwassenen, maar dit kan worden verklaard door het feit dat jonge kinderen over het algemeen nog een goede longfunctie hebben en er daarom minder ruimte is voor verbetering. In tegenstelling tot de andere CFTR-modulatoren wordt er bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/F mutatie wel een klinisch relevant effect gevonden op zowel de longfunctie als de CFQ-R symptoomscore. Dit zou er mogelijk op kunnen duiden dat ELX/TEZ/IVA een betere werking heeft dan de andere CFTR-



modulatoren bij deze patiëntengroep. Aangezien de verlaging van de zweetchlorideconcentratie tussen volwassenen en kinderen van 6 t/m 11 jaar ongeveer gelijk is, kan er met voldoende vertrouwen worden geconcludeerd dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij volwassenen met een F/MF of F/F mutatie ongeveer gelijk is aan de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met dezelfde mutatie.<sup>[5]</sup>

Er zijn geen studies naar de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij CF-patiënten van 6 t/m 11 jaar met een F/RF mutatie, F/G mutatie en een F/N mutatie. Ondanks het ontbreken van deze studies heeft de EMA toch besloten om de gehele indicatie uit te breiden voor alle CF-patiënten die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen van 6 t/m 11 jaar en niet alleen voor kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of een F/MF mutatie. Dit besluit komt voort uit de studies bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met een F/F of een F/MF mutatie die lieten zien dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie bij zowel volwassenen als kinderen ongeveer gelijk is. Hiermee acht de EMA het aannemelijk dat ook het effect van ELX/TEZ/IVA op de zweetchlorideconcentratie bij volwassenen met een F/RF, F/G of een F/N mutatie ongeveer gelijk zal zijn aan het effect op de zweetchlorideconcentratie bij kinderen van 6 t/m 11 jaar. Dit wordt mede ondersteund door het feit dat ook bij de andere CFTR-modulatoren een gelijke verlaging in zweetchlorideconcentratie bij volwassenen en kinderen werd gezien. Daarnaast zorgde ELX/TEZ/IVA in tegenstelling tot de andere CFTR-modulatoren bij kinderen van 6 t/m 11 jaar wel voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie en de CFQ-R symptoomscore.<sup>[5]</sup>

Ook de beroepsgroep heeft aangegeven dat een verlaging van de zweetchlorideconcentratie bij jonge kinderen mogelijk al zou kunnen voorspellen in hoeverre het ziekteverloop van CF wordt verbeterd door de CFTR-modulatoren. Echter is op dit moment nog onduidelijk wat het precieze effect van een zweetchloridedaling op de mortaliteit van CF is. De beroepsgroep heeft aangegeven dat CF-patiënten die een 'normale' zweetchlorideconcentratie (< 30 mmol/l) bereiken mogelijk geen verdere progressie hebben van CF. Vooral bij kinderen zou deze verlaging van de zweetchlorideconcentratie kunnen betekenen dat hun longen niet verder worden aangetast en dat zij daarnaast ook geen verminderde pancreasfunctie meer hebben.

ELX/TEZ/IVA wordt door kinderen van 6 t/m 11 jaar goed verdragen en de bijwerkingen zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard. De ongunstige effecten van TEZ/IVA bij kinderen van 6 t/m 11 jaar zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen. Daarnaast lijkt er geen significant verschil te zijn in veiligheid vergeleken met TEZ/IVA, LUM/IVA en IVA.<sup>[5]</sup>

### *Conclusie*

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®), ivacaftor monotherapie (Kalydeco®) en/of standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met cystische fibrose die tenminste één F508del mutatie hebben in het CFTR-gen

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

Het Zorginstituut adviseert daarnaast om de effectiviteit van de behandeling regelmatig te evalueren om hiermee doelmatig gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor te bevorderen.

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965

## Referenties

1. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met tenminste één F508del mutatie in het CFTR gen. 2022.
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. 2021.
3. NVALT, NVK and NCFS. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020. Geraadpleegd op 6-1-2021 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard\\_cystic\\_fibrosis\\_cf/startpagina\\_-\\_cf.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_-_cf.html).
4. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2008.
5. EMA. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf).
6. EMA. Symkevi-H-C-4682-X-0015-G: EPAR - Assessment Report - Variation. 2021. Geraadpleegd op 06-09-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
7. ZIN. GVS-rapport Nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). 2018.
8. ZIN. GVS-advies extra uitbreiding bijlage 2-voorwaarden tezacaftor ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). 2021. Geraadpleegd op 06-05-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/12/21/gvs-advies-tezacaftor-ivacaftor-symkevi-en-ivacaftor-kalydeco-extra-uitbreiding-bijlage-2>.
9. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor Kalydeco® voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen. 2014.
10. ZIN. GVS-advies ivacaftor (Kalydeco®) uitbreiding bijlage 2-voorwaarden. 2021. Geraadpleegd op 06-05-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/25/gvs-advies-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-bijlage-2>.
11. Clinical Study Report. Protocol VX19-445-116. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2021.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 267-77.

**National Health Care  
Institute**  
Care  
Medicinal Products

**Date**  
20 June 2022

**Our reference**  
2022016965