



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. dr. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 014 12

2021010892

Datum 29 april 2021
Betreft GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®)

Onze referentie
2021010892

Geachte mevrouw Van Ark,

Zorginstituut Nederland adviseert u in deze brief over elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) (verder: triple-therapie) voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose (CF).

De aanleiding voor dit advies is uw verzoek van 12 januari 2021 (CIBG-21-01333) om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of de genoemde triple-therapie onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel dat is opgenomen in het Geneesmiddelvergoedingsstelsel (GVS).

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) kan vanwege technische redenen op bijlage 1B geplaatst worden en de genoemde combinatiebehandeling heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Echter: er zijn onzekerheden over de effecten op lange termijn, de budgetimpact is hoog en de kosteneffectiviteit is zeer ongunstig. Het Zorginstituut adviseert u daarom elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) niet op te nemen op bijlage 1B van het GVS tenzij er wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- Een prijsreductie van ten minste 75 procent van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat, waarbij het Zorginstituut u adviseert opnieuw met de fabrikant te onderhandelen voor een prijsafspraken voor alle CTFR-modulatoren. Het Zorginstituut adviseert u om ook te onderhandelen over toekomstige indicatie-uitbreidingen.
- Het maken van afspraken over gepast gebruik met de beroepsgroep voor doelmatige inzet van de behandeling.
- Verzameling van langetermijndata door de beroepsgroep om de effectiviteit en veiligheid van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat te evalueren.

Daarnaast adviseert het Zorginstituut u om een Europese samenwerking aan te gaan voor de (prijs)onderhandeling en dataverzameling.

Ik licht u hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en ivacaftor (Kalydeco®)

Patiënten met cystische fibrose kunnen op basis van hun genetische profiel worden onderverdeeld in verschillende subgroepen. CFTR-modulatoren zijn geneesmiddelen die zich specifiek richten op het CFTR-gen dat een cruciale rol speelt bij cystische fibrose.

Kaftrio® is een combinatietablet. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg tabletten voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen (verder: homozygote subgroep) óf die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie met een minimale functie-mutatie (verder: heterozygote subgroep).

Voor ivacaftor (Kalydeco®) gelden de volgende nadere voorwaarden: ivacaftor uitsluitend voor cystische fibrose patiënten met de 'gating mutaties' waarvoor ivacaftor geregistreerd is, of uitsluitend in combinatie met tezacaftor/ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijk zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt hierin geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Het Zorginstituut heeft de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

Integrale weging pakketcriteria

Patiënten uit de homozygote subgroep worden momenteel behandeld met de CFTR-modulatoren lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) of tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®). De triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat heeft voor de homozygote subgroep van patiënten een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met CFTR-modulatoren.

Patiënten uit de heterozygote subgroep worden momenteel nog niet behandeld met CFTR-modulatoren. Daarom is voor deze patiënten de vergelijkende behandeling de standaard symptomatische behandeling. Voor patiënten uit de heterozygote subgroep heeft de genoemde triple-therapie in combinatie met

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
29 april 2021

Onze referentie
2021010892

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

ivacaftor monopreparaat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Voor beide subgroepen resulteert behandeling met de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat in klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) vergeleken met de standaardbehandeling. De triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat verlaagt mogelijk het aantal pulmonale exacerbaties. De gunstige effecten van deze triple-therapie hebben een klinisch relevant effect op de vermindering van respiratoire klachten bij cystische fibrose patiënten. De triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat heeft een gunstig veiligheidsprofiel, wordt goed getolereerd door patiënten en in de klinische studie waren er weinig patiënten die het gebruik vanwege bijwerkingen moesten staken.

Datum
29 april 2021

Onze referentie
2021010892

Het gaat hier om een effectieve behandeling. Niet alleen hebben patiënten minder klachten en daardoor een betere kwaliteit van leven, ook maken ze minder gebruik van ontstekingsremmers, worden ze minder vaak opgenomen in het ziekenhuis, ondergaan ze minder vaak een longtransplantatie en kunnen zij beter deelnemen aan het maatschappelijke leven en aan het arbeidsproces.

Onzekerheid langetermijneffecten

De therapeutische meerwaarde van bovengenoemde combinatiebehandeling ten opzichte van standaardbehandeling is alleen aangetoond voor een behandelingsduur van 40 weken voor de patiënten uit de homozygote subgroep en 48 weken voor de patiënten uit de heterozygote subgroep. Er is dus onzekerheid over de effecten van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat op lange termijn.

Budgetimpact

Rekening houdend met het aantal patiënten dat zal worden behandeld met de triple-therapie, 100 procent marktpenetratie en 88 procent therapietrouw, zal opname op bijlage 1B van het GVS van de triple-therapie en een uitbreiding van nadere voorwaarden van ivacaftor monopreparaat bij de behandeling van de homozygote en heterozygote subgroep van patiënten, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €69,4 miljoen in het derde jaar. Zonder substitutie zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget €156,4 miljoen in het derde jaar bedragen.

Kosteneffectiviteit

Zorginstituut Nederland concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat bij de behandeling van de homozygote en heterozygote subgroep van cystische fibrose patiënten van voldoende methodologische kwaliteit is.

In een eerdere beoordeling is de kosteneffectiviteit van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) bepaald voor patiënten met cystische fibrose met de homozygote F508del mutatie. Voor lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is de prijs onderhandeld door u. Het Zorginstituut heeft bij de huidige beoordeling van de kosteneffectiviteit zelf een scenario opgesteld waarbij is uitgegaan van de destijds geadviseerde prijs van lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) (prijsdaling van 80 procent), omdat dit de prijs is die wij als maatschappij maximaal bereid zijn te betalen voor lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). Uitgaande van dit scenario, dus met een prijsdaling van 80 procent, komt het Zorginstituut uit op een ICER van € 414.484 per QALY. In dat geval moet de prijs van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat dalen met 75 procent om binnen de referentiewaarde van €50.000 per QALY te vallen.

In geval van de heterozygote subpopulatie is sprake van een deterministische ICER van €283.991/QALY. Voor deze indicatie zou de prijs met ongeveer 70 procent moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen.

Het Zorginstituut is van mening dat er meer argumenten zijn waarom uitgegaan zou moeten worden van een fors lagere prijs, namelijk:

- De fabrikant verwacht voor het jaar 2021 twee indicatie-uitbreidingen voor de genoemde combinatiebehandeling. Het is de verwachting dat het aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor deze combinatiebehandeling nog eens met ongeveer 300 patiënten zal toenemen. Na 2021 zullen andere indicatie-uitbreidingen volgen. Daarnaast zullen voor andere CFTR-modulatoren (ivacaftor (Kalydeco®), tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) indicatie-uitbreidingen plaatsvinden.
- Alle beschikbare CFTR-modulatoren zijn afkomstig van dezelfde fabrikant. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) is een combinatietablet waarbij elexacaftor is toegevoegd aan een bestaande combinatie (tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®)). Het is niet bekend wat het klinisch effect is van elexacaftor als monopreparaat. Hierbij signaleert het Zorginstituut dat de introductie van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor voortborduurde op reeds ontwikkelde kennis, waardoor de investeringen en risico's voor deze combinatiebehandeling kleiner zullen zijn geweest en de fabrikant door het vergoeden van de eerdere middelen al deels is gecompenseerd.
- De follow up duur van de studies was zeer beperkt waardoor er onzekerheid bestaat over de effecten op lange termijn.

Eindconclusie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) kan vanwege technische redenen op bijlage 1B geplaatst worden en de genoemde combinatiebehandeling heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Er zijn echter onzekerheden over de effecten op lange termijn, de budgetimpact is hoog en de kosteneffectiviteit is zeer ongunstig. Het Zorginstituut adviseert u daarom elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) niet op te nemen op bijlage 1B van het GVS tenzij er wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- Een prijsreductie van ten minste 75 procent van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat waarbij het Zorginstituut u adviseert om opnieuw met de fabrikant te onderhandelen voor een prijsafsprake over het hele portfolio, dus voor alle CFTR-modulatoren. Hierbij adviseert het Zorginstituut u om ook te onderhandelen over toekomstige indicatie-uitbreidingen.
- Het maken van afspraken met de beroepsgroep over gepast gebruik voor doelmatige inzet van de behandeling.
- Verzameling van langetermijndata door de beroepsgroep om de effectiviteit en veiligheid van de triple-therapie in combinatie met ivacaftor monopreparaat te evalueren. Het Zorginstituut zal deze gegevens gebruiken om de effecten op lange termijn te monitoren.

Daarnaast adviseert het Zorginstituut u om een Europese samenwerking aan te gaan voor de (prijs)onderhandeling en dataverzameling.

Wanneer de toepassing van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) na een succesvolle prijsonderhandeling wordt opgenomen in het pakket, adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarden:

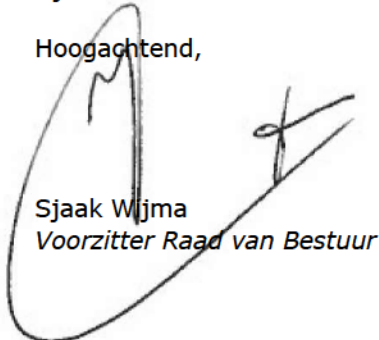
Voorwaarde elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®)

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

Uitbreiding voorwaarde ivacaftor (Kalydeco®):

Uitsluitend in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen òf die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie met een minimale functie-mutatie.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a horizontal line and a small cross-like mark.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
29 april 2021

Onze referentie
2021010892

2021012160

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®), (verder triple-therapie) bij de behandeling van twee subgroepen van patiënten met cystische fibrose (CF) van 12 jaar en ouder die:

- homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen (F/F) óf
- heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie)(F/MF)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking. Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie normaliter zogenaamde referentiewaarden voor kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als, in beginsel maximale, bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing van andere zorg. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven.

De commissie heeft in haar vergadering van 26 maart 2021 (i.v.m. corona maatregelen een videoconferentie) gesproken over de vraag of deze triple-therapie voor genoemde subgroepen van patiënten opgenomen moet worden in de basisverzekering.

De patiëntenorganisatie Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS), de beroepsgroep van longartsen (NVALT) en de fabrikant Vertex hebben ingesproken tijdens de vergadering. Hieronder is de weergave hiervan samengevat. Alle partijen gaven aan dat er sprake is van een behandeling met een grote impact voor de hierboven genoemde subgroepen van patiënten. De patiëntenorganisatie NPCF spreekt zelfs van een 'life changer'. Niet alleen hebben patiënten minder klachten en daardoor een betere kwaliteit van leven, ook maken ze minder gebruik van ontstekingsremmers, worden ze minder vaak opgenomen in het ziekenhuis, ondergaan ze minder vaak een longtransplantatie en kunnen zij beter deelnemen aan het maatschappelijke leven en aan het arbeidsproces.

De beroepsgroep geeft aan dat de neonatale diagnostiek volgend op de hiehprik-screening vroegtijdige inzet van deze therapie bij jonge CF-patiënten mogelijk maakt en zij daardoor een veel normaler leven zouden kunnen gaan leiden. Momenteel lopen daartoe trials en de verwachting is dat de therapie op termijn ook voor jonge kinderen toegankelijk zal zijn. Zowel de patiëntenorganisatie als de beroepsgroep zijn zich bewust van de hoge prijs en zien het belang van afspraken over gepast gebruik. De fabrikant Vertex spreekt van een belangrijke innovatie, omdat de geneesmiddelen ingrijpen op de onderliggende oorzaak van de ziekte en is van mening dat de hoogte van de prijs de waarde voor de patiënt weerspiegelt. Alle insprekers zijn dan ook van mening dat deze triple-therapie zo snel als mogelijk beschikbaar moet komen voor de Nederlandse patiënten.

De volgende punten vormen voor de commissie het vertrekpunt voor de discussie:

- het gaat hier om een effectief geneesmiddel met een potentieel grote impact voor de genoemde subgroepen van patiënten;
- het is duidelijk dat op korte termijn een grotere groep patiënten in aanmerking zal gaan komen door de indicatie-uitbreidingen die eraan zitten te komen;
- de effecten op de lange termijn zijn nog niet onderzocht, waardoor de effecten op lange termijn onzeker zijn;

- kijkend naar de hoge prijs, concludeert de commissie dat de triple-therapie bij de genoemde subgroepen niet kosteneffectief is, uitgaande van de referentiewaarden op basis van de ziektelast die uitgangspunt van de discussie zijn (50.000 euro per QALY voor de subgroep van F/F patiënten en 80.000 euro per QALY voor de subgroep van F/MF patiënten). Dit geldt ook wanneer voor de F/F patiënten zou worden uitgegaan van de hoogste referentiewaarde (80.000 euro per QALY), waarover gediscussieerd zou kunnen worden aangezien de ziektelast van 0.69 dichtbij de grens van 0.70 ligt, die van toepassing is voor de hoogste referentiewaarde;

Het is voor de commissie complex om te adviseren hoeveel de prijs zou moeten dalen om kosteneffectief te worden in de F/F groep, omdat de onderhandelde prijs van de standaardbehandeling, bestaande uit tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) (verder teza/iva), waarop de berekening van de kosteneffectiviteit gebaseerd is, geheim is. Doordat in het kosteneffectiviteitsmodel is gerekend met de niet-kosteneffectieve lijstprijs van teza/iva, wordt de kosteneffectiviteit van de triple-behandeling geflatteerd. Daarom is er een extra scenario opgesteld waarbij het Zorginstituut heeft gerekend met de prijs waarbij de behandeling met teza/iva wél kosteneffectief zou zijn geweest. Deze informatie was beschikbaar uit een eerdere beoordeling. Volgens dat scenario zou de prijs van de triple-therapie 75% moeten dalen. Voor de F/MF groep is vergeleken met de standaardbehandeling bestaande uit best supportive care. Voor deze indicatie zou de prijs met 70% moeten dalen om kosteneffectief te zijn.

De bovenstaande berekeningen gaan ervan uit dat de genoemde referentiewaarden gerechtvaardigde prijzen zouden zijn. Hier zijn argumenten tegen in te brengen:

- Ten eerste borduurt deze triple-therapie voort op reeds ontwikkelde kennis, waardoor de investeringen en risico's voor deze triple-therapie kleiner zullen zijn geweest en de fabrikant door het vergoeden van de eerdere middelen al deels is gecompenseerd.
- Daarnaast bestaat er nog onzekerheid over de lange termijn effecten.
- Tot slot is het de verwachting dat het aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor deze nieuwe therapie met ten minste 450 patiënten zal toenemen. Dat betekent een hogere omzet van het middel voor de fabrikant en ook internationaal gloort er een grote afzetmarkt.

In vergelijkbare gevallen is de commissie tot de conclusie gekomen dat het niet te verwachten is dat de berekende prijsreductie tot stand zal komen in een prijsonderhandeling. In die gevallen heeft de commissie geadviseerd het middel niet op te nemen, maar de fabrikant met een nieuwe prijs te laten komen. In dit geval gaat het echter om een groot aantal middelen van dezelfde fabrikant bij dit ziektebeeld. De commissie ziet daarin aanleiding te adviseren om na te gaan of het mogelijk is om over het geheel van huidige en toekomstige behandelingen van deze patiëntengroep te onderhandelen. De commissie adviseert om daarbij, indien mogelijk, de krachten te bundelen met andere Europese landen.

Samenvattend concludeert de commissie dat gezien de zeer hoge prijs, deze triple-therapie niet voor vergoeding in aanmerking zou moeten komen. Zelfs wanneer we uitgaan van de referentiewaarden (en er zijn overtuigende argumenten dat die te hoog zou zijn) dan zou de prijs van de triple-therapie met ten minste 75% moeten dalen. In dit geval ziet de commissie toch reden te adviseren om met de fabrikant een prijsafsprake te maken over alle middelen voor cystische fibroses van deze fabrikant en om daarbij, indien mogelijk, de krachten te bundelen met andere Europese landen.



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

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

Datum 23 februari 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020042218
Volgnummer	2020054746
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. N.S. Wartenberg en mevr. M. Moen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor
monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder
met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-
functie | 23 februari 2021

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten interventie 23

3.4 Ongunstige effecten 32

3.5 Ervaring 36

3.6 Toepasbaarheid 36

3.7 Gebruiksgemak 37

4 Eindbeoordeling 39

4.1 Bespreking relevante aspecten 39

4.2 Eindconclusie 40

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 43

5.1 Oud advies 43

5.2 Nieuw advies 43

Bijlage 1: Zoekstrategie 45

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 47

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51

Bijlage 5: Baseline tabel 53

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 55

Bijlage 6: GRADE evidence profielen 57

Literatuur 61

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor
monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder
met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-
functie | 23 februari 2021

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CF	Cystische fibrose
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFQ-R	Cystic fibrosis questionnaire – revised (symptoomscore)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ELX/TEZ/IVA	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®)
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second, ofwel de hoeveelheid lucht die iemand in 1 seconde uitblaast.
F508del	Deletie van fenylalanine op positie 508 in CFTR gen
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IVA	Ivacaftor (Kalydeco®)
LUM/IVA	Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NCFS	Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK	Nederlandse vereniging voor kindergeneeskunde
PBO	Placebo
ppFEV1	Percentage predicted FEV1
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEZ/IVA	Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor
monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder
met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-
functie | 23 februari 2021

Samenvatting

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

CF patiënten met een homozygote F508del mutatie

Er is een klinisch relevant effect aangetoond voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) op de verbetering van de longfunctie (ppFEV1) en pulmonale symptomen (CFQ-R) vergeleken met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) bij CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie. Het is vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval onzeker of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) ook het aantal pulmonale exacerbaties verlaagt. Een tweede interim-analyse van een follow-up studie met de duur van 40 weken liet zien dat de gunstige effecten gedurende de gehele periode aanhielden, echter was hierbij wegens het ontbreken van een controlegroep geen vergelijking mogelijk met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®). Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) een gunstig veiligheidsprofiel, wordt het goed getolereerd door patiënten en waren er weinig patiënten die stakten met het gebruik vanwege bijwerkingen. Er zijn nog geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid bij een behandelduur van langer dan 40 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te worden geëvalueerd aan de hand van de start- en stopcriteria die door de NVALT, NVK en NCFS zijn opgesteld.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®)¹ over een periode tot 40 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 40 weken. Het Zorginstituut adviseert de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de NVALT, NVK en NCFS.

¹ Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is eerder door het Zorginstituut beoordeeld en heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor voor patiënten met een homozygote F508del mutatie.

CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

Er is een klinisch relevant effect aangetoond voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) op de verbetering van de longfunctie (ppFEV1) en pulmonale symptomen (CFQ-R) vergeleken met standaard symptomatische behandeling bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie. Daarnaast liet elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) zien dat het ook het aantal pulmonale exacerbaties verlaagt. Een tweede interim-analyse van een follow-up studie met de duur van 48 weken liet zien dat de gunstige effecten gedurende de gehele periode aanhielden, echter was hierbij wegens het ontbreken van een controlegroep geen vergelijking mogelijk met standaard symptomatische behandeling. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) een gunstig veiligheidsprofiel, wordt het goed getolereerd door patiënten en waren er weinig patiënten die stakten met het gebruik vanwege bijwerkingen. Er zijn nog geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid bij een behandelduur van langer dan 48 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te worden geëvalueerd aan de hand van de start- en stopcriteria die door de NVALT, NVK en NCFS zijn opgesteld.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling over een periode tot 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 48 weken. Het Zorginstituut adviseert de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de NVALT, NVK en NCFS.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 februari 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat bij 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 t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam:</i>	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®) Ivacaftor (Kalydeco®)
<i>Type toedieningsvorm:</i>	Kaftrio®-tablet: elexacaftor 100 mg/ tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg Kalydeco®-tablet: ivacaftor 150 mg
<i>Geregistreerde indicatie:</i>	<p>Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/ Kalydeco®) is geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie).</p> <p>Ivacaftor (Kalydeco®) is als monotherapie geregistreerd voor volwassenen en kinderen ≥ 4 maanden die één van de volgende 'gating'-(klasse- III-) mutaties in het CFTR-gen hebben: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Tevens geregistreerd voor volwassenen en kinderen ≥ 6 jaar die een R117H-mutatie (klasse IV) in het CFTR-gen hebben.</p> <p>Daarnaast is ivacaftor (Kalydeco®) als combinatietherapie met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen 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.</p>
<i>Claim van de fabrikant:</i>	<p>Bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose (CF) van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose (CF) van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard</p>

	symptomatische behandeling.
<i>Doseringsadvies:</i>	De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder is twee tabletten elexacaftor 100 mg/ tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg (Kaftrio®) 's ochtends en één tablet ivacaftor 150 mg (Kalydeco®) 's avonds in te nemen, met een tussentijd van ongeveer 12 uur samen met vet bevattend voedsel.
<i>Samenstelling:</i>	Kaftrio®: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor. Kalydeco®: elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.
<i>Werkingsmechanisme:</i>	<p>Elexacaftor is een selectieve CFTR-corrector die aan het CFTR bindt. Elexacaftor ondersteunt de cellulaire verwerking en het transport van normale of meervoudige mutante vormen van CFTR (waaronder F508del-CFTR) waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd toeneemt, wat in vitro tot een verhoogd choridetransport leidt.</p> <p>Tezacaftor is een selectieve CFTR-corrector die bindt aan het eerste Membrane Spanning Domain (MSD-1) van CFTR. Tezacaftor ondersteunt de cellulaire verwerking en het transport van normale of meervoudige mutante vormen van CFTR (waaronder F508del-CFTR) waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd toeneemt, wat in vitro tot een verhoogd choridetransport leidt.</p> <p>Ivacaftor is een CFTR-potentiator die de channel-open probability (of 'gating') van CFTR aan het celoppervlak versterkt zodat het chloridetransport toeneemt. Ivacaftor kan enkel werken wanneer het CFTR-eiwit aanwezig is aan het celoppervlak.</p> <p>De combinatie van elexacaftor, tezacaftor met ivacaftor richt zich op het abnormale CFTR-eiwit door het verhogen van de hoeveelheid vloeistof aan het luchtwegoppervlak en de ciliaire slagfrequentie in vitro toenemen in humane bronchiale epitheelcellen (HBE-cellen) afkomstig van CF patiënten die homozygoot of heterozygoot waren voor F508del. Elexacaftor en tezacaftor binden op verschillende plaatsen op het eiwit. De precieze mechanismen waarmee elexacaftor de cellulaire verwerking en het transport van F508del-CFTR verbetert en de effectiviteit van tezacaftor en ivacaftor versterkt is niet bekend. In in-vitro onderzoeken is vastgesteld dat elexacaftor en tezacaftor een complementaire werking hebben waardoor de effectiviteit van de behandeling toeneemt.</p>
<i>Bijzonderheden:</i>	Combinatietherapie met elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor valt onder de weesgeneesmiddelen. Binnenkort volgen mogelijk twee nieuwe indicaties voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®). Deze indicaties worden op dit moment beoordeeld door

EMA voor de behandeling bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een 'gating'-mutatie of met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie

Daarnaast staat op de Horizonscangeneesmiddelen ook een andere triple combinatie gemeld voor dezelfde indicatie die besproken wordt in dit rapport: bamocafort/tezacaftor/ivacaftor. Het is voor het Zorginstituut echter niet bekend of deze combinatie op de markt komt.

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Cystische fibrose (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd, is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen gelegen op chromosoom 7q34. Het CFTR-gen codeert voor de productie van het eiwit "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", een door ATP-gereguleerd eiwit voor transport van chloride over het membraan van de epitheelcellen.^[6-8]

Hierbij functioneert het CFTR-eiwit als een kanaal voor het transport van chloride-ionen in en uit cellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op epitheeloppervlakken zoals in de longen en de pancreas. De zouten en het water die door de epitheelcellen worden afgescheiden vormen slijm, dat een belangrijke functie heeft voor het wegspoelen van stof, bacteriën en virussen in de longen. Daarnaast transporteert het verteringsstoffen van de alveesklier naar de dunne darm. Mutaties in het CFTR-gen kunnen leiden tot gebrekkige chloridekanalen en problemen met chloride- en watertransport over membranen in tal van organen. Als gevolg hiervan gaan sommige exocriene klieren een dik taai slijm produceren. Er vormen zich 'pluggen' van taai slijm in de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en in de darmen. Dit leidt tot progressief functieverlies van de betrokken organen.^[6-8]

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

Klasse I: Defect in eiwitsynthese.

Klasse II: Defect in eiwitsynthese en afwerking van het eiwit.

Klasse III: Verstoorde functionaliteit van CFTR-eiwit; deze worden ook wel aangeduid als de CFTR-gating mutaties.

Klasse IV: Verstoorde geleidbaarheid van CFTR; verminderd chloridetransport

Klasse V: Partiële defecten in synthese/afwerking van CFTR; verminderde hoeveelheid CFTR in het celmembraan

Klasse VI: Gereduceerde stabiliteit van het CFTR-eiwit.

Bij 90,6% van de Nederlandse CF patiënten komt de F508del mutatie op ten minste één chromosoom voor. De F508del mutatie betreft een deletie van drie baseparen waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt. Deze mutatie valt onder de klasse II mutaties. Ongeveer de helft van alle gevallen van CF wordt veroorzaakt door een homozygote F508del mutatie. Ongeveer 22% van de Nederlandse CF patiënten met een F508del mutatie heeft naast een F508del mutatie op één chromosoom een minimal function (MF) CFTR-mutatie die resulteert in een CFTR-eiwit met geen of slechts zeer minimale functie op het andere chromosoom.^[8]

1.2.2

Symptomen en ernst

Recidiverende infecties van de luchtwegen (incl. longontsteking), door een verminderde natuurlijke afweer tegen bacteriën, staan vooral tijdens de kindertijd op de voorgrond. Ook komen gastro-intestinale symptomen, zoals vorming van galstenen, slechte opname van voedingsstoffen, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie voor. Doordat bij mensen met CF voedsel minder efficiënt wordt opgenomen (door de verstoorde water-en-zout balans), zijn kinderen met CF vaak kleiner en lichter dan gemiddeld. Bij de volwassenen heeft de helft van de patiënten een BMI hoger dan 22 (BMI tussen 18 en 25 wordt aangeduid als gezond gewicht).^[6, 10]

Vaak is er sprake van episodes met een acute verslechtering van de respiratoire symptomen, zogenaamde pulmonale exacerbaties. Tijdens een opvlaming van CF kan er sprake zijn van symptomen zoals nieuwe of toegenomen hemoptoë, toegenomen hoest, toegenomen dyspneu, malaise/vermoeidheid/lethargie, lichaamstemperatuur >38°C, anorexia/gewichtsverlies, sinusale pijn of gevoeligheid, verandering in sinussecreties, veranderingen in klinisch onderzoek van de thorax, afname longfunctie met 10% of radiografische veranderingen indicatief voor longinfectie. Indien vanwege 4 of meer van deze symptomen een nieuwe of gewijzigde antibioticabehandeling noodzakelijk is, spreekt men bij CF over een pulmonale exacerbatie (Fuchs criteria).^[6, 7]

De gemiddelde afname van de longfunctie (gemeten als expiratoir secondevolume (FEV1) bij patiënten met CF is ~1 - 3% per jaar^[11]. Volwassen CF patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus als gevolg van verlittening van de pancreas (cystic fibrosis related diabetes), levercirrose en fertiliteitsstoornissen. Wanneer de aandoening in ernst toeneemt, kunnen hemoptoë (ophoesten van bloed) en onherstelbare schade aan de longfunctie optreden^[10]. De chlorideconcentratie in het zweet is bij patiënten met CF verhoogd door verminderde terugresorptie over de celmembraan van epitheelcellen in de zweetklier. Ook de concentratie van natrium is verhoogd. De zweettest is positief als de concentratie Cl of Na hoger is dan 60 mmol/l en de ratio Cl/Na > 1. In gezonde personen is de ratio Cl/Na altijd < 1. Bij milde vormen van CF kan de zweettest negatief zijn. Daarom is bij blijvende klachten vervolgonderzoek nuttig. Aangezien de test een screeningstest is, dienen positieve testuitslagen bevestigd te worden met DNA-onderzoek^[12].

Ernst

Er is sprake van progressief functieverlies van de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en de darmen^[10-12]. Tijdens een pulmonale exacerbatie dient een patiënt nieuwe of extra antibiotica te krijgen en kan het zijn dat de patiënt moet worden opgenomen in het ziekenhuis^[6, 7]. Het functieverlies van de long met de leeftijd is de meest bepalende factor voor de prognose van patiënten met cystische fibrose. Patiënten met CF verliezen gemiddeld 1 tot 3% aan longfunctie per jaar^[11]. Irreversibele schade aan de longen is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten. De mediane levensverwachting in Nederland bij CF patiënten is de afgelopen 25 jaar toegenomen en ligt inmiddels boven de 40 jaar^[8]. De ernst van de ziekte wordt gedeeltelijk bepaald door het CFTR genotype van de patiënt^[13]. Het beloop en de ernst van de ziekte is bij patiënten met een heterozygote F508del/MF mutaties gelijk aan het beloop bij patiënten met homozygote F508del mutaties^[9, 14].

1.2.3

Prevalentie en incidentie

De prevalentie van CF is ongeveer 0,93 per 10.000 Europese inwoners. De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting schat op basis van data in het register dat er in 2019 1662 Nederlanders waren met CF of een CF-gerelateerde ziekte^[8]. Uit gegevens van het CF register uit Juni 2020 blijkt dat er momenteel 536 patiënten van 12 jaar of ouder zijn die CF hebben met een homozygote F508del mutatie en dat er momenteel 156 patiënten van 12 jaar of ouder zijn die CF met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie^[8].

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 Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). In deze richtlijn worden ook de CFTR-modulatoren beschreven.^[7]

Daarnaast worden er in deze kwaliteitsstandaard stopcriteria beschreven voor de CFTR modulatoren en is er een formularium opgesteld met de meeste gebruikte geneesmiddelen bij CF.^[7]

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 (pancreasenzymsuppletie therapie). Verder worden kracht- en cardio training aangeraden, en vaccinatie tegen influenza, hepatitis A/B, pneumokokken en Haemophilus Influenzae type B. Mogelijke gevolgen van CF op langere termijn, zoals diabetes mellitus en een afname van mineraaldichtheid, moeten gescreend en behandeld worden. Bij patiënten met een FEV1 lager dan 30% kan de mogelijkheid van een longtransplantatie overwogen worden. Afhankelijk van het genotype van het CFTR-gen gebruiken patiënten daarnaast ook een CFTR-modulator. De CFTR-modulatoren die op dit moment zijn opgenomen in het formularium zijn ivacaftor (Kalydeco®), lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) en tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®). Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) is op dit moment nog niet opgenomen in het formularium.^[6, 7]

CFTR-modulatoren

De CFTR-modulatoren worden in de kwaliteitsstandaard enkel aanbevolen voor patiënten die voldoen aan de geregistreerde indicatie. Een overzicht van de CFTR-modulatoren staat beschreven in tabel 1. Voor de CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie wordt er op dit moment nog geen behandeling met een CFTR modulator vergoed en is alleen de combinatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®)^[16] geregistreerd door de EMA (volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar). Voor deze patiëntengroep is op dit moment alleen de standaard symptomatische behandeling beschikbaar.

In dit rapport zal voor de behandeling van CF patiënten met een homozygote F508del mutatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) worden vergeleken met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) en lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). Aangezien er voor tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) een direct vergelijkende studie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) is en het Zorginstituut eerder heeft beoordeeld dat tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) en lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) therapeutisch gelijkwaardig zijn, is er besloten om de indirecte vergelijking tussen lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) niet uit te voeren. Voor de behandeling van CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale functie zal elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) in dit rapport worden vergeleken met standaard symptomatische behandeling. Ivacaftor monotherapie is niet geregistreerd voor F508-del mutaties en wordt daarom niet meegenomen als vergelijkende behandeling.

Tabel 1 CFTR-modulatoren geregistreerd voor de behandeling van cystische fibrose.

Geneesmiddel	Geregistreerde indicatie (specifiek voor type mutatie)	Klasse mutatie
Ivacaftor monotherapie (Kalydeco®) ^[15]	Volwassenen en kinderen ≥ 12 maanden met één van de volgende gating (klasse-III) mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R Of volwassenen met een R117H-mutatie (klasse IV) in het CFTR-gen	Klasse III mutatie in het CFTR gen Of Klasse IV mutatie in het CFTR-gen
Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) ^[18]	Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar die: Homozygoot zijn voor de F508del-mutatie	Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR gen (Homozygoot)
Tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) ^[17]	Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die: Homozygoot zijn voor de F508del-mutatie; Of Heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie én één van de volgende mutaties hebben in het CFTR-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G of 3849+10kbC→T.	Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR-gen (Homozygoot) Of Klasse II (F508del) mutatie in het CFTR-gen (Heterozygoot) + Klasse IV mutatie in het CFTR gen
Elexacaftor/Tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) ^[16]	Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die: Homozygoot zijn voor de F508del-mutatie; Of Heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie en één mutatie hebben met minimale CFTR-functie	Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR-gen (Homozygoot) Of Klasse II mutatie (F508del) in het CFTR-gen (Heterozygoot) + Klasse I of II mutatie in het CFTR gen

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Aangezien de indicatie bestaat uit twee verschillende patiëntengroepen met een verschillende vergelijkende standaardbehandeling is er besloten om de vraagstelling, de PICO, resultaten en de conclusies afzonderlijk voor beide deelindicaties te formuleren.

- 1 Wat is de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie vergeleken met tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Symkevi®/Kalydeco®) en lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)?
- 2 Wat is de waarde van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie vergeleken met vergeleken met standaard symptomatische behandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO voor patiënten met homozygote F508del mutatie

Patiëntenpopulatie	Patiënten met CF van 12 jaar of ouder met een homozygoot F508del genotype van het CFTR-gen.
Interventie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: 2 tabletten elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 100 mg/ 50 mg/ 75 mg in de ochtend en 1 tablet ivacaftor 150 mg in de avond als aanvulling op standaard symptomatische therapie.
Controle-interventie	Tezacaftor/ivacaftor: 1 tablet tezacaftor/ivacaftor 100 mg/ 150mg in de ochtend en 1 tablet ivacaftor 150 mg in de avond als aanvulling op standaard symptomatische therapie. Lumacaftor/ivacaftor: 1 tablet lumacaftor/ivacaftor 400 mg/ 250mg in de ochtend en 1 tablet lumacaftor/ivacaftor 400 mg/ 250mg in de avond als aanvulling op standaard symptomatische therapie.
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longfunctie: Absoluut verschil t.o.v. baseline van de percentage predicted FEV1: ppFEV1 • Aantal exacerbaties: PEx • Absoluut verschil op de CFQ-R symptoomscore: patiënt rapportage van respiratoire klachten <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidentie van patiënten met (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie • Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Relevante follow-up duur	Volgens de 'guideline clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis' van de EMA is een 6 tot 12 maanden follow-up vereist. ^[22]
Studiedesign	Een randomised controlled trial (RCT) voor het onderzoek naar de effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is qua design uitvoerbaar. Het bewijs voor de therapeutische waarde dient daarom gebaseerd te zijn op de resultaten van een RCT.

Tabel 3 PICO voor patiënten met heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie

Patiëntenpopulatie	Patiënten met CF van 12 jaar of ouder met een heterozygoot F508del/MF genotype van het CFTR-gen.
Interventie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: 2 tabletten elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 100 mg/ 50 mg/ 75 mg in de ochtend en 1 tablet ivacaftor 150 mg in de avond als aanvulling op standaard symptomatische therapie.
Controle-interventie	Placebo als aanvulling op standaard symptomatische therapie
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longfunctie: Absoluut verschil t.o.v. baseline van de percentage predicted FEV1: ppFEV1 • Aantal exacerbaties: PEx • Absoluut verschil op de CFQ-R symptoomscore: patiënt rapportage van respiratoire klachten <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidentie van patiënten met (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie • Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.
Relevante follow-up duur	Volgens de 'guideline clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis' van de EMA is een 6 tot 12 maanden follow-up vereist. ^[22]
Studiedesign	Een randomised controlled trial (RCT) voor het onderzoek naar de effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is qua design uitvoerbaar. Het bewijs voor de therapeutische waarde dient daarom gebaseerd te zijn op de resultaten van een RCT.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

Percentage predicted FEV1 (ppFEV1)

Bij CF patiënten met pulmonale ziekte is het primaire behandeldoel het behoud of verbetering van de longfunctie en de vermindering van inflammatoir-geïnduceerde longschade. De door de EMA aanbevolen primaire uitkomstmaat is de absolute verandering in FEV1, als surrogaat uitkomstmaat voor de morbiditeit. De FEV1 waarde is het volume lucht in liter dat na maximale inademing in één seconde kan worden uitgeademd. In de praktijk (en in klinische studies) wordt de FEV1 waarde weergegeven als het percentage van de voorspelde waarde: percentage predicted FEV1 (ppFEV1).^[22, 23]

Klinische relevantiegrens: Enige statistisch significante absolute verbetering van de ppFEV1 wordt al als klinisch relevant beschouwd volgens de EMA omdat de jaarlijkse verwachte achteruitgang van de longfunctie bij CF patiënten gemiddeld -2,5% is.

Patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie hebben een vergelijkbare gemiddelde jaarlijkse afname van longfunctie als patiënten met een homozygote F508del mutatie. In publicaties van gerandomiseerde onderzoeken wordt een grens van 2,5% of hoger als klinisch relevant beschouwd. Wij stellen daarom de klinische relevantiegrens op 2,5% gemeten over een periode van minstens 6 maanden.^[14, 22, 24]

Exacerbaties

Een FEV1 voordeel van een behandeling moet worden bevestigd met harde en klinisch relevante uitkomstmaten, zoals tijd tot eerste pulmonale exacerbatie, het aantal exacerbaties en het interval daartussen, het percentage patiënten met minder exacerbaties of langere intervalduur, het aantal en de duur van ziekenhuisopnamen vanwege een pulmonale exacerbatie en het aantal intraveneuze (antibiotische) behandelingen vanwege een pulmonale exacerbatie.^[22]

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

CFQ-R

Een andere cruciale uitkomstmaat is de score op patiënt-gerapporteerde Cystische Fibrose Questionnaire-revised (CFQ-R) vragenlijst. De range van deze score loopt van 0 tot 100, waarbij hogere scores een hogere kwaliteit van leven aangeven met betrekking tot de respiratoire status. De EMA beschouwt deze vragenlijst echter meer als een symptoomscore dan als kwaliteit van leven score.^[22, 23]

Klinische relevantiegrens: Een verschil van 4 punten in stabiele patiënten wordt gezien als een klinisch relevant verschil.

Ongunstige effecten

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

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

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft Zorginstituut Nederland in december 2020 tweemaal een literatuursearch uitgevoerd. Bij de eerste literatuursearch werkt gezocht naar publicaties over elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie. In een tweede literatuursearch werd gezocht naar publicaties over elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie. Bij de tweede en bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie. De exacte zoekstrategie van beide literatuuronderzoeken 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.

CF patiënten met een homozygote F508del mutatie

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Direct vergelijkende studies van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor of lumacaftor/ivacaftor bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

Als uitzondering op de in- en exclusiecriteria is de interim-analyse van de 105 studie opgenomen als ondersteunend bewijs. Aangezien het de extensiestudie van de oorspronkelijke 103 studie betrof werd door het Zorginstituut besloten om deze studie toch toe te voegen als ondersteunend bewijs ondanks dat dit een open-label studie was zonder controlegroep. De 105 studie kon namelijk aanvullend bewijs geven voor de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor op de langere termijn. Als tweede uitzondering werd de ongepubliceerde 109 studie geïncorporeerd als ondersteunend bewijs, omdat deze RCT meer informatie kon geven over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor vanwege de langere studieduur van 24 weken. Deze studie was pas recent afgerond en daarom was er nog geen gepubliceerde data van beschikbaar. Deze data is afkomstig uit het CSR-rapport waarin alle gegevens met betrekking tot de methode en statistische analyses van dit onderzoek zijn vermeld. De data uit deze ongepubliceerde studies wordt niet meegenomen in de GRADE conclusie.

CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie die behandeld werden met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

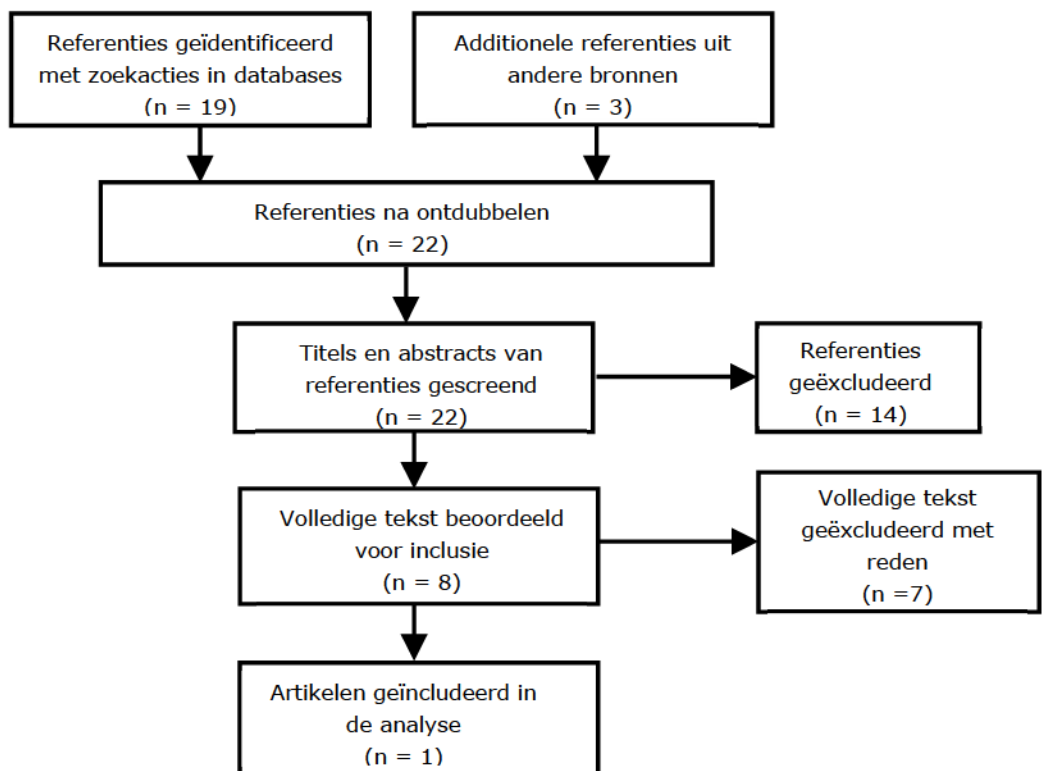
Als uitzondering op de in- en exclusiecriteria is de interim-analyse van de 105 studie opgenomen als ondersteunend bewijs. Aangezien het de extensiestudie van de oorspronkelijke 102 studie betrof werd er besloten om deze studie toch toe te voegen als ondersteunend bewijs ondanks dat dit een open-label studie was zonder controlegroep. De 105 studie kon namelijk aanvullend bewijs geven voor de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor op de langere termijn.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

3.1.1 CF patiënten met een homozygote F508del mutatie

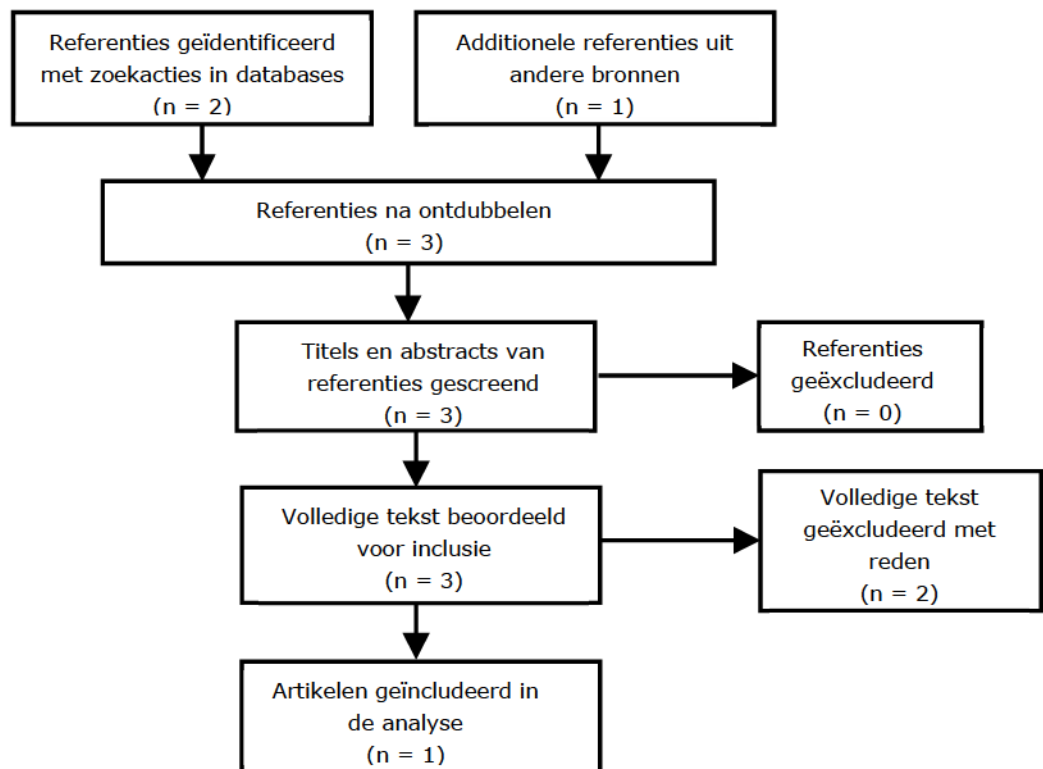
De zoekstrategie resulteert in 22 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

3.1.2 CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

De zoekstrategie resulteert in 3 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

3.2.1

CF patiënten met een homozygote F508del mutatie

Er is een RCT (studie 103) beschikbaar die een directe vergelijking maakt tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (vanaf nu ELX/TEZ/IVA) en tezacaftor/ivacaftor (vanaf nu TEZ/IVA)^[4]. Er zijn geen RCT's beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen ELX/TEZ/IVA en lumacaftor/ivacaftor (vanaf nu LUM/IVA). Aangezien er dus een direct vergelijkende studie was tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) en tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) en door het Zorginstituut eerder was geconcludeerd dat tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) en lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) een therapeutische gelijke waarde hebben bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie, is er besloten om de indirecte vergelijking tussen lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) achterwege te laten.

Naast de 103 studie zijn ook de tweede interim-analyse van de open-label extensiestudie (studie 105)^[1, 2], een tweede ongepubliceerde direct vergelijkende RCT (studie 109)^[5] en een meta-analyse met een indirecte vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA (PIP Study C9)^[25] toegevoegd als ondersteunend bewijs voor de lange termijn effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA.

Studie 103

Studie 103 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde actief gecontroleerde fase III studie bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie waarin ELX/TEZ/IVA werd vergeleken met TEZ/IVA. Het doel van deze studie was om de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie te vergelijken met de effectiviteit en veiligheid van TEZ/IVA bij deze patiëntengroep.^[4]

Alle patiënten hadden een 4 weken run-in periode met TEZ/IVA. Patiënten die eerder behandeld werden met TEZ/IVA en LUM/IVA hoefden hierdoor hun behandeling niet te staken en kregen dezelfde run-in periode als de onbehandelde patiënten. Vervolgens werden patiënten na de run-in periode random toebedeeld tot een van de twee behandelarmen (ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA). Alle baselinewaarden werden gemeten aan het einde van de run-in periode en dus na 4 weken behandeling met TEZ/IVA. De follow-up duur van deze studie was 4 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 105) waarin alle patiënten behandeld werden met ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken.^[4]

De primaire uitkomstmaat was het absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 4. Een van de secundaire uitkomstmaten van de studie was het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 4. Het aantal pulmonaire exacerbaties was geen officiële uitkomstmaat in de studie, maar werd wel meegenomen als adverse event. Daarnaast werd de frequentie en de ernst van ongunstige effecten gedurende de gehele studie bijgehouden en werd ook bijgehouden hoeveel patiënten er stakten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.^[4]

De baselinekarakteristieken waren goed gebalanceerd over beide behandelarmen. Van de 113 patiënten die meededen aan het onderzoek, werden 108 patiënten gerandomiseerd waarvan 107 patiënten uiteindelijk minimaal een dosis studiemedicatie kregen. Alle 107 patiënten voltooiden vervolgens de gehele studieperiode.^[4] Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

Ondersteunend bewijs lange termijn effectiviteit

Studie 105

Studie 105 is een multicenter, open-label fase III extensiestudie waaraan CF patiënten konden deelnemen met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie en die eerder hadden meegedaan aan de 102 studie of de 103 studie van ELX/TEZ/IVA. Alle deelnemers kregen ELX/TEZ/IVA in de aanbevolen dagelijkse dosis. De follow-up van studie 105 bedroeg 96 weken.^[1, 2]

De patiënten werden ingedeeld op basis van de groepen waarin zij hadden deelgenomen in de oorspronkelijke studie. Voor de 103 studie waren dit de tezacaftor/ivacaftor groep (TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA) en de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor groep (ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA) en voor de 102 studie waren dit de placebogroep (PBO-ELX/TEZ/IVA) en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor groep (ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA).^[2, 1]

De primaire uitkomstmaat van deze studie was de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van ELX/TEZ/IVA. De secundaire uitkomstmaat van deze studie is de lange termijn effectiviteit van ELX/TEZ/IVA. Voor de lange termijn effectiviteit werden onder andere het absolute verschil in ppFEV1 vanaf baseline, het aantal pulmonale exacerbaties en het absolute verschil vanaf baseline in de CFQ-R symptoomscore gemeten. De baselinewaarden voor deze uitkomstmaten voor de CF patiënten met een homozygote F508del mutatie waren de baselinewaarden uit de oorspronkelijke 102 en 103 studie.^[2, 1]

Op dit moment is de extensiestudie nog niet volledig afgerond. Er is wel gepubliceerde data van de tweede interim-analyse na 24 weken. 107 patiënten uit de 103 studie en 400 patiënten uit de 102 studie deden mee aan de extensie studie. De baselinekarakteristieken van deze patiënten kwamen overeen met de baselinekarakteristieken uit de 102 en 103 studie. Van de patiënten uit de 102 studie voltooiden 392 patiënten de 24 weken van de tweede interim-analyse en van de patiënten uit de 103 studie voltooiden 105 patiënten de 24 weken van de tweede

interim-analyse. [1, 2]

Studie 109

Studie 109 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde actief gecontroleerde fase III studie bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie waarin ELX/TEZ/IVA werd vergeleken met TEZ/IVA. Het doel van deze studie was om het effect op de CFQ-R symptoomscore van ELX/TEZ/IVA bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie te vergelijken met TEZ/IVA.^[5]

Alle patiënten hadden een 4 weken run-in periode met TEZ/IVA. Patiënten die eerder behandeld werden met TEZ/IVA en LUM/IVA hoefden hierdoor hun behandeling niet te staken en kregen dezelfde run-in periode als onbehandelde patiënten. Vervolgens werden patiënten na de run-in periode random toebedeeld tot een van de twee behandelarmen (ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA). De baselinewaarden werden bepaald aan het einde van de run-in periode en dus na 4 weken behandeling met TEZ/IVA. De follow-up duur van deze studie was 24 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 115) waarin alle patiënten werden behandeld met ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken.^[5]

De primaire uitkomstmaat van deze studie was het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 24. Het absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 24 was een secundaire uitkomstmaat van deze studie. Het aantal pulmonaire exacerbaties was geen officiële uitkomstmaat in de studie, maar werd wel meegenomen als adverse event. Daarnaast werd de frequentie en de ernst van ongunstige effecten gedurende de gehele studie bijgehouden en werd bijgehouden hoeveel patiënten er stakten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.^[5]

De baselinekarakteristieken waren goed gebalanceerd over beide behandelarmen. Van de 176 patiënten die meededen aan het onderzoek, kregen uiteindelijk 175 patiënten minimaal een dosis studiemedicatie. 172 patiënten voltooiden vervolgens de gehele studieperiode.^[5] Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van deze studie.

3.2.2 *CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie*

Er is een placebogecontroleerde fase III studie (studie 102)^[3] beschikbaar die voldoet aan de inclusiecriteria. Naast de 102 studie is ook de tweede interim-analyse van de open-label extensiestudie (studie 105)^[1, 2] toegevoegd als ondersteunend bewijs voor de lange termijn effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA.

Studie 102

Studie 102 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie waarin ELX/TEZ/IVA werd vergeleken met placebo. Een minimale functie mutatie werd gedefinieerd als een mutatie die niet reageerde op ivacaftor monotherapie of tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie. Dit waren mutaties waarbij er een complete afwezigheid was van het CFTR-eiwit (Klasse I of II mutaties) of mutaties waarbij in-vitro was vastgesteld dat het CFTR-eiwit onvoldoende reageerde op tezacaftor en ivacaftor (Klasse IV mutatie). Het doel van de studie was om de effectiviteit en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij deze patiëntengroep te vergelijken met placebo.^[3]

Patiënten werden random ingedeeld in een van de twee behandelarmen (PBO of ELX/TEZ/IVA). De follow-up duur van deze studie was 24 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensiestudie (studie 105) waarin alle patiënten werden behandeld met

ELX/TEZ/IVA gedurende 96 weken.^[3]

De primaire uitkomstmaat was het absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 4 en behandelweek 24. Het aantal pulmonaire exacerbaties en het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline tot het gemiddelde van behandelweek 24 waren secundaire uitkomstmaten van deze studie. Daarnaast werd de frequentie en de ernst van ongunstige effecten gedurende de gehele studie bijgehouden en werd er bijgehouden hoeveel patiënten er stakten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.^[3]

De baselinekarakteristieken waren goed gebalanceerd over beide behandelarmen. Van de 405 patiënten die werden gerandomiseerd, kregen uiteindelijk 403 patiënten minimaal een dosis studiemedicatie of placebo. 400 patiënten voltooiden vervolgens de gehele studieperiode. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van deze studie.^[3]

Ondersteunend bewijs lange termijn effectiviteit

Studie 105: zie boven, pagina 23

3.3 **Gunstige effecten interventie**

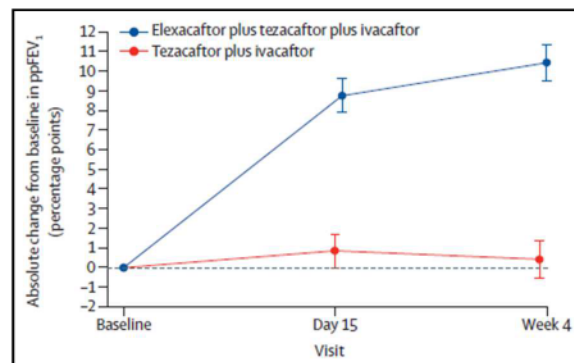
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..** 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, matig, laag of zeer laag zijn.

3.3.1 *CF patiënten met een homozygote F508del mutatie*

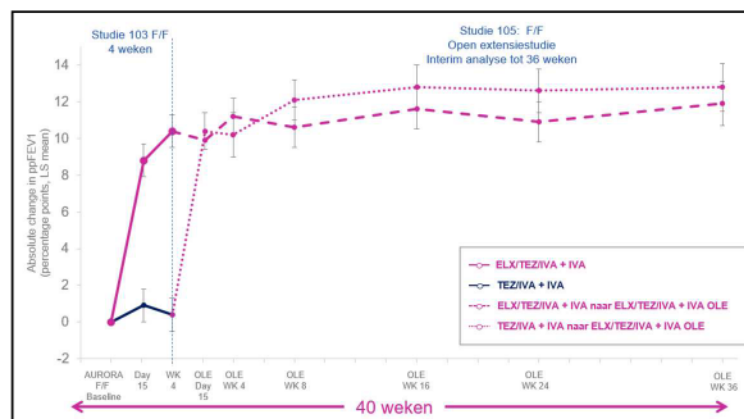
Longfunctie: Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline na 24 weken

De ppFEV1 is een surrogaat uitkomstmaat is voor de morbiditeit van CF. In de 103 studie werd gevonden dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA zorgde voor een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de ppFEV1 vergeleken met TEZ/IVA (+ 10,0% [95%BI: 7,4 tot 12,6]). Het absoluut verschil in ppFEV1 in de ELX/TEZ/IVA groep in de 103 studie was na 4 weken +10,4% (95% BI: 8,6 tot 12,2) en het absoluut verschil in ppFEV1 in de TEZ/IVA groep was na 4 weken +0,4% (95% BI: -1,4 tot 2,3) (Figuur 1). In de TEZ/IVA groep werd dus na de run-in periode van 4 weken met TEZ/IVA geen verdere verbetering van de ppFEV1 waargenomen, terwijl toevoeging van elexacaftor aan de behandeling wel leidde tot een verdere verbetering van de ppFEV1. Hierdoor lijkt het maximale effect van de behandeling met TEZ/IVA en mogelijk ook ELX/TEZ/IVA bereikt te worden na vier weken behandeling. De verbeteringen in de ppFEV1 werden consistent waargenomen in de meeste vooraf gedefinieerde subgroepen (o.a. leeftijd, geslacht en ernst van de aandoening). Enkel tussen de eerder behandelde patiënten en de onbehandelde patiënten werd er een klein verschil waargenomen in de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA. Zo leek de verbetering van de ppFEV1 bij onbehandelde patiënten hoger te zijn dan bij patiënten die al eerder een CFTR-modulator hadden gekregen. Dit verschil was echter niet statistisch significant.^[4]



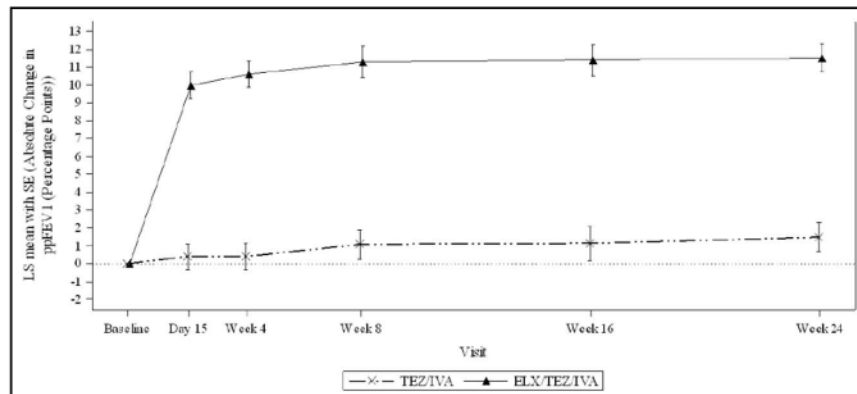
Figuur 1 Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van baseline bij CF patiënten met een homozygote F508del na een periode van 4 weken in de 103 studie^[4].

In tweede interim-analyse van de 105 studie werd gevonden dat het absoluut verschil in ppFEV1 na 40 weken (en ten opzichte de baseline waarde bij aanvang van de 103 studie) in de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep 11,9% bedroeg (95% BI: 9,3 tot 14,5). Dit resultaat bevestigt dat het behandel-effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, zoals werd gezien in de 4 weken durende gecontroleerde studie, aanhoudt op langere termijn (Figuur 2).^[1, 2]



Figuur 2 Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van baseline bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie na een periode van 36 weken in de 105 studie (totale follow-up duur: 40 weken)^[1, 2].

Ook in de 109 studie werd waargenomen dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA zorgde voor een klinische relevante en statistische significante verbetering van de ppFEV1 (+10,2% [95%BI: 8,2 tot 12,1]). Het absoluut verschil in ppFEV1 in de ELX/TEZ/IVA groep in de 109 studie was na 24 weken +11,2% (95% BI: 9,8 tot 12,6) en het absoluut verschil in ppFEV1 in de TEZ/IVA groep was na 4 weken +1,0% (95% BI: -0,4 tot 2,4). Ook in deze studie werd waargenomen dat in de TEZ/IVA groep na de run-in periode met TEZ/IVA er nauwelijks nog verbetering in de ppFEV1 werd behaald, terwijl toevoeging van elexacaftor wel zorgde voor een verdere verbetering van de ppFEV1 (Figuur 3).^[5]



Figuur 3 Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van baseline bij CF patiënten met een homozygote F508del na een periode van 24 weken in de 109 studie.^[5]

In de GRADE beoordeling wordt enkel de 103 studie meegenomen en worden de 105 en 109 studie gebruikt als ondersteunend bewijs. Omdat ppFEV1 een surrogaat uitkomstmaat is voor de morbiditeit van CF, wordt hiervoor in de GRADE beoordeling met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. De studieduur van de 103 studie voldeed niet aan de richtlijn van zes maanden. Het ondersteunend bewijs uit de tweede-interim analyse van de 105 open-label extensiestudie maakt het aannemelijk dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie bij een studieduur van 24 weken gelijk zou zijn gebleven en kan uit de ongepubliceerde 109 studie worden opgemaakt dat ook het effect van TEZ/IVA op de longfunctie gedurende deze periode gelijk zou zijn gebleven. Om deze reden is besloten om de kwaliteit van bewijs niet af te waarden voor de te korte studieduur. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 40 weken. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie bij een behandelduur langer dan 40 weken.

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van TEZ/IVA waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het verbeteren van de longfunctie bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie gedurende een periode van 40 weken (bewijs van middelmatige kwaliteit).

Pulmonaire exacerbaties

Door de korte studieduur van de 103 studie was het aantal pulmonaire exacerbaties geen uitkomstmaat van deze studie. Deze uitkomstmaat kon wel worden bepaald aan de hand van het aantal pulmonaire exacerbaties dat vermeld werd bij de ongunstige effecten. In de 103 studie was er 1 pulmonaire exacerbatie in de ELX/TEZ/IVA groep en waren er 6 pulmonaire exacerbaties in de TEZ/IVA groep. ELX/TEZ/IVA zorgde wel voor een vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties, maar dit verschil was vanwege het lage aantal events niet statistisch significant (RR 0,18 [95% BI: 0,02 tot 1,41]).^[4]

In de 105 studie werd gevonden een geschatte event rate per jaar na 40 weken gevonden van 0,30. Dit betreft zowel de patiënten die TEZ/IVA in de 103 studie ontvingen als de patiënten die ELX/TEZ/IVA in de 103 studie ontvingen.^[1, 2]

Het aantal pulmonaire exacerbaties in de 109 studie was net als in de 103 studie geen officiële uitkomstmaat, maar kon ook hier worden bepaald aan de hand van de ongunstige effecten. Er werden 10 pulmonaire exacerbaties waargenomen in de ELX/TEZ/IVA groep en in de TEZ/IVA groep werden er 36 pulmonaire exacerbaties waargenomen. In deze studie resulteerde de behandeling met ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA in een statistisch significante en klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties.^[5]

De studieduur van de 103 studie voldoet niet aan de eis van minimaal 6 maanden.

De 105 studie laat echter wel zien dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de lange termijn aanhoudt en deze voldoet wel aan de vereiste studieduur van 6 maanden. Ook de 109 studie had een studieduur van 24 weken en voldeed dus aan de eis van 6 maanden. Aangezien zowel de 105 studie als de 109 studie het effect van ELX/TEZ/IVA bevestigen is door het Zorginstituut besloten niet af te waarden wegens indirect bewijs. Er wordt afgewaardeerd met 1 punt vanwege onnauwkeurigheid door het lage aantal events en met 2 punten omdat het betrouwbaarheidsinterval van de RR de klinische relevantiegrens tweezijdig doorkruist. Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval in de 103 studie kan enkel geconcludeerd worden dat het klinisch relevante effect van ELX/TEZ/IVA op dit moment onzeker is. Daarnaast zijn er ook geen gegevens bekend bij een behandelduur langer dan 40 weken.

Gradeconclusie:

Mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of ELX/TEZ/IVA kan resulteren in een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties t.o.v. TEZ/IVA.

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

De behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteerde in een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van de CFQ-R symptoomscore vergeleken met TEZ/IVA. Het verschil versus TEZ/IVA (least squares mean) gemeten vanaf de baseline was gemiddeld 17,4 punten hoger (95% BI: 11,8 tot 23,0). Het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore in de ELX/TEZ/IVA groep in de 103 studie was na 4 weken +16,0 (95% BI: 12,1 tot 19,9) en het absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore in de TEZ/IVA groep was na 4 weken -1,4% (95% BI: -5,4 tot 2,6). In de TEZ/IVA groep werd dus na de run-in periode van 4 weken met TEZ/IVA geen verdere verbetering van de CFQ-R symptoomscore waargenomen, terwijl toevoeging van elexacaftor aan de behandeling wel leidde tot een verdere verbetering van de CFQ-R symptoomscore.^[4]

In de tweede interim-analyse van de 105 studie werd gevonden dat de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA na 24 weken (en ten opzichte van de baseline waarde bij aanvang van de 103 studie) een verbetering had op de CFQ-R symptoomscore van 14,3 punten (95% BI: 9,5 tot 19,2). Dit bevestigt dat de verbetering in de CFQ-R symptoomscore ook gedurende een periode van 28 weken aanhoudt. Daarnaast werd ook in de 109 studie gevonden dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteerde in een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de CFQ-R symptoomscore vergeleken met TEZ/IVA. Het verschil versus TEZ/IVA gemeten vanaf de baseline tot 24 weken was gemiddeld 15,9 punten hoger (95% BI: 11,7 tot 20,1).^[1, 2, 5]

De follow-up duur van de oorspronkelijke studie was onvoldoende om aan de eis van zes maanden te voldoen. Het ondersteunend bewijs uit de tweede-interim analyse van de 105 open-label extensiestudie maakt het aannemelijk dat het effect van ELX/TEZ/IVA op de CFQ-R symptoomscore bij een studieduur van 24 weken gelijk zou zijn gebleven en daarnaast kan uit de ongepubliceerde 109 studie worden opgemaakt dat ook het effect van TEZ/IVA op de CFQ-R symptoomscore gedurende deze periode gelijk zou zijn gebleven. Daarom werd er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs. De CFQ-R vragenlijst is niet ontworpen voor het meten van de kwaliteit van leven in klinisch onderzoek, maar voor het meten van de impact van CF op de kwaliteit van leven. Daarom beschouwt de EMA deze vragenlijst als symptoomscore en niet als kwaliteit van leven score^[22, 23]. Er is een kans op een recall bias, maar doordat deze voor zowel de TEZ/IVA groep als de ELX/TEZ/IVA groep gelijk is wordt hiervoor niet afgewaardeerd. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 28 weken. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van ELX/TEZ/IVA op de CFQ-R symptoomscore bij een behandelduur langer dan 28 weken.

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van TEZ/IVA een klinisch relevant effect op de vermindering van respiratoire klachten bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie gedurende een periode van 28 weken (bewijs van hoge kwaliteit).

Overige overwegingen

Effect op body mass index (BMI)

In de 103 studie werd ook het effect op de BMI meegenomen als secundaire uitkomstmaat. Deze uitkomstmaat is volgens de EMA richtlijn alleen ondersteunend als deze wordt gemeten over een periode van minimaal zes maanden. In de 103 studie werd een gemiddeld verschil (least squares mean) na vier weken van 0,60 kg/m³ (95% BI: 0,41 tot 0,79) gevonden tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA en dit was statistisch significant (P<0,0001).^[4]

Tweede interim-analyse open-label rollover studie 105

Alle patiënten die de 103 studie voltooiden kwamen in aanmerking om mee te doen aan de 105 studie. Deze patiënten werden ingedeeld op basis van hun oorspronkelijke behandeling in de 103 studie. De behandelarm TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA is hierboven niet besproken. In de studie werd er na 36 weken (en t.o.v. de baseline waarde bij aanvang van de 103 studie) een absoluut verschil in ppFEV1 gevonden van 12,8% (95% BI: 10,1 tot 15,4) voor de TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandel-effect was dus hoger dan de klinische relevantiegrens van 2,5%. Na 15 dagen behandeling met ELX/TEZ/IVA werd de verbetering van de ppFEV1 al waargenomen en het maximale effect werd bereikt na 8 weken behandeling. Na 24 weken werd het absolute verschil in CFQ-R symptoomscore gevonden van 13,8 punten (95% BI: 8,9 tot 18,8) voor de TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Dit effect werd al na 15 dagen behandeling waargenomen en bleef gedurende de gehele periode gelijk. Het behandel-effect op de CFQ-R symptoomscore was hoger dan de klinische relevantiegrens van 4 punten.^[1, 2]

Indirecte vergelijking met tezacaftor/ivacaftor

De EMA heeft bij de registratieprocedure de fabrikant verzocht om een meta-analyse uit te voeren met een indirecte vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. Ook de EMA was van oordeel dat de 103 studie een te korte studieduur had en verzocht de EMA om die reden de resultaten van de tweede interim-analyse van 103 studie en de 105 open-label extensiestudie te vergelijken met de eerdere onderzoeken met TEZ/IVA bij de CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. Echter vanwege de onderzoeksopzet van de 103 studie was het niet mogelijk om deze resultaten direct met elkaar te vergelijken en heeft de EMA de fabrikant verzocht om een meta-analyse aan te leveren waarbij was gecorrigeerd voor de 4 weken run-in periode met TEZ/IVA.^[14]

In deze meta-analyse werd gevonden dat de behandeling met ELX/TEZ/IVA over een periode van 24 weken zorgde voor een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de ppFEV1 vergeleken met TEZ/IVA (+ 10,7% [95%BI: 9,1 tot 12,3]). Daarnaast werd er statistisch significante vermindering gezien van het aantal pulmonaire exacerbaties (rate ratio van 0,45 [95%BI: 0,23 tot 0,88]). Dit betekent dat de kans op een pulmonaire exacerbatie 55% minder was bij het gebruik van ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA. Er werd daarnaast ook een statistisch significant en klinisch relevante verbetering gezien in de CFQ-R symptoomscore (+ 16,5 punten [95%BI: 12,8 tot 20,3]). De resultaten van de indirecte vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA gemeten over een periode van 24 weken kwamen dus overeen met de resultaten die gevonden waren in de 103 studie.^[25]

Conclusie

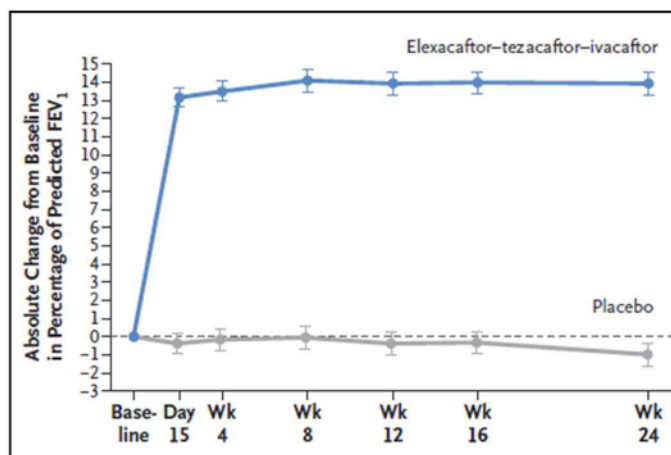
Het Zorginstituut concludeert dat ELX/TEZ/IVA waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV₁) vergeleken met TEZ/IVA. Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval concludeert het Zorginstituut dat het onzeker is dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties. In een studie met een langere studieduur en een meta-analyse, die beiden nog niet gepubliceerd zijn, werd wel gevonden dat ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal exacerbaties, echter konden deze studies niet worden meegenomen in de GRADE beoordeling. Wat betreft de CFQ-R symptoomscore concludeert het Zorginstituut dat ELX/TEZ/IVA een klinisch relevante verbetering laat zien in de CFQ-R symptoomscore vergeleken met TEZ/IVA. Naast deze uitkomsten lijkt ELX/TEZ/IVA ook te zorgen voor een statistisch significante verhoging van de BMI. Daarnaast is in de tweede interim-analyse van het open-label extensieonderzoek vastgesteld dat de effecten gemeten in de oorspronkelijke 103 studie aan bleven houden gedurende een periode van 28-40 weken. Om deze reden kan worden geconcludeerd dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, CFQ-R symptoomscore en het aantal pulmonaire exacerbaties blijft aanhouden gedurende een periode van 40 weken, maar dat er geen gegevens zijn over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 40 weken.

3.3.2

CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

Longfunctie: Absoluut verschil in ppFEV₁ ten opzichte van de baseline na 24 weken

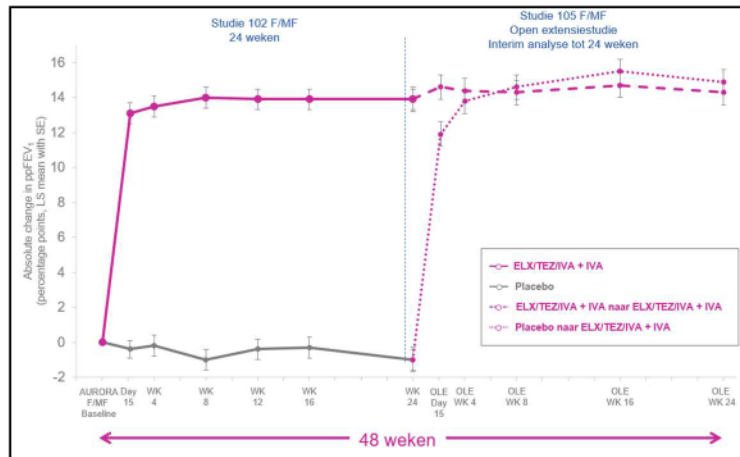
De behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteerde een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de ppFEV₁ vergeleken met placebo (+ 13,8% [95% BI: 12,1 tot 15,8]). Het absoluut verschil in ppFEV₁ in de ELX/TEZ/IVA groep was in de 102 studie na 24 weken +13,9 [95% BI: 12,8 tot 15,0] en het absoluut verschil in ppFEV₁ in de PBO groep was na 24 weken -0,4 [95% BI: -1,5 tot 0,7]. De verbeteringen in de ppFEV₁ werden consistent waargenomen in alle vooraf gedefinieerde subgroepen (o.a. leeftijd, mutatie, geslacht en ernst van de aandoening). Deze verbetering in ppFEV₁ werd al bereikt na vier weken behandeling en bleef vervolgens de gehele behandelperiode relatief constant (figuur 4).^[3]



Figuur 4 Absoluut verschil in ppFEV₁ ten opzichte van baseline bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie na een periode van 24 weken in de 102 studie^[3].

In tweede interim-analyse van de 105 studie werd gevonden dat het absoluut verschil in ppFEV₁ na 24 weken (en ten opzichte de baseline waarde bij aanvang van de 102 studie) in de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep 14,3% bedroeg [95% BI:

12,9 tot 15,7]. Dit resultaat bevestigt dat het behandelingseffect van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, zoals werd gezien in de 24 weken durende placebogecontroleerde studie, aanhoudt op lange termijn (Figuur 5).



Figuur 5 Absoluut verschil in ppFEV₁ ten opzichte van baseline bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie na een periode van 24 weken in de 105 studie (totale follow-up duur: 48 weken)^[1, 2].

De studieduur van de 102 studie voldeed aan de richtlijn van zes maanden. Daarnaast gaf de interim-analyse van de 105 studie ondersteunend bewijs dat het effect van ELX/TEZ/IVA aanhoudt gedurende de gehele studieduur van 48 weken. Daarom wordt er niet afgewaardeerd voor de follow-up duur. Aangezien de ppFEV₁ een surrogaat parameter is voor de morbiditeit van CF wordt er wel met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het verbeteren van de longfunctie bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie gedurende een periode van 48 weken (bewijs van middelmatige kwaliteit).

Pulmonaire exacerbaties

ELX/TEZ/IVA zorgt voor een statistisch significante en klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties vergeleken met placebo (RR 0,37 [95% BI: 0.27 tot 0.50]). De geschatte event rate per jaar was 0,37 voor ELX/TEZ/IVA en 0,98 voor standaard symptomatische therapie^[3]. In de 105 studie werd daarnaast gevonden dat de geschatte event rate per jaar na 48 weken behandeling 0,32 was^[1, 2]. Hiermee kan dus worden aangetoond dat het effect van ELX/TEZ/IVA op het aantal pulmonaire exacerbaties ook op de lange termijn behouden blijft.

De studieduur van de 102 studie voldoet aan de eis van minimaal 6 maanden follow-up. Daarnaast toont de 105 studie aan dat de vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties ook op de lange termijn aanhoudt. Daarom wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs. Aangezien de studie gepowered is voor het aantal pulmonaire exacerbaties en er dus voldoende events zijn gemeten, wordt er niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 48 weken. Op dit moment zijn er nog geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling een klinisch relevant effect op het verlagen van het aantal pulmonale exacerbaties bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie gedurende een periode van 48 weken (bewijs van hoge kwaliteit).

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

De behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteerde in een statistisch significante verbetering van de CFQ-R symptoomscore vergeleken met placebo. Het verschil versus placebo (least squares mean) gemeten vanaf baseline was gemiddeld 20,1 punten hoger (95% BI: 16,9 tot 23,2). Het behandel-effect valt boven de klinische relevantiegrens van 4 punten.^[3]

In de tweede interim-analyse van de 105 studie werd gevonden dat de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA na 24 weken (en ten opzichte van de baseline waarde bij aanvang van de 102 studie) een verbetering had op de CFQ-R symptoomscore van 20,1 punten (95% BI: 17,6 tot 22,6). Dit bevestigt dat de verbetering in de CFQ-R score ook gedurende een periode van 48 weken aanhoudt.^[1, 2]

De follow-up duur van de oorspronkelijke studie was voldoende. Daarom werd er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs. De CFQ-R vragenlijst is niet ontworpen voor het meten van de kwaliteit van leven in klinisch onderzoek, maar voor het meten van de impact van CF op de kwaliteit van leven^[23, 22]. Daarom beschouwt de EMA deze vragenlijst als symptoomscore en niet als kwaliteit van leven score. Er is een kans op een recall bias, maar doordat deze voor zowel de PBO groep als de ELX/TEZ/IVA groep gelijk is wordt hiervoor niet afgewaardeerd. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studietijd van 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

Gradeconclusie:

ELX/TEZ/IVA heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling een klinisch relevant effect op de vermindering van respiratoire klachten bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie gedurende een periode van 48 weken (bewijs van hoge kwaliteit).

Overige overwegingen

Effect op body mass index (BMI)

In de 102 studie werd ook het effect op de BMI meegenomen als secundaire uitkomstmaat. Deze uitkomstmaat is volgens de EMA richtlijn alleen ondersteunend als deze wordt gemeten over een periode van minimaal zes maanden^[22]. In de 102 studie werd een gemiddeld verschil (least squares mean) na 24 weken van 1,04 kg/m³ (95% BI: 0,85 tot 1,23) gevonden tussen ELX/TEZ/IVA en PBO en dit was statistisch significant (P<0,0001)^[3].

Tweede interim-analyse open-label rollover studie 105

Alle patiënten die de 102 studie voltooiden kwamen in aanmerking om deel te nemen aan de 105 studie. Deze patiënten werden ingedeeld op basis van hun oorspronkelijke behandeling in de 102 studie. De behandelarm PBO-ELX/TEZ/IVA is hierboven niet besproken. In de studie werd er na 24 weken (en t.o.v. de baseline waarde bij aanvang van de 102 studie) een absoluut verschil in ppFEV1 gevonden van 14,9% (95% BI: 13,5 tot 16,3) voor de PBO-ELX/TEZ/IVA groep. Het behandel-effect was dus hoger dan de klinische relevantiegrens van 2,5%. Na de start van de behandeling met ELX/TEZ/IVA werd een snelle toename gezien in de ppFEV1. Het maximale effect werd bereikt na 16 weken behandeling. Het geschatte aantal pulmonale exacerbaties per jaar was 0,27 (95% BI: 0,19 tot 0,39) voor PBO-ELX/TEZ/IVA. Deze waarde komt overeen met het geschatte aantal pulmonaire

exacerbaties in de ELX/TEZ/IVA-ELX/TEZ/IVA groep. Na 24 weken werd het absolute verschil in CFQ-R symptoomscore gevonden van 19,2 punten (95% BI: 16,7 tot 21,7) voor de PBO-ELX/TEZ/IVA groep. Dit effect werd al na vier weken behandeling waargenomen en bleef gedurende een periode van 24 weken verder stijgen. Het behandelingseffect op de CFQ-R symptoomscore was hoger dan de klinische relevantiegrens van 4 punten.^[1, 2]

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat ELX/TEZ/IVA waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longfunctie (ppFEV1) vergeleken met standaard symptomatische behandeling. Het Zorginstituut kan daarnaast concluderen dat dat ELX/TEZ/IVA zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties vergeleken met standaard symptomatische behandeling. Wat betreft de CFQ-R symptoomscore concludeert het Zorginstituut dat ELX/TEZ/IVA een klinisch relevante verbetering laat zien in de CFQ-R symptoomscore vergeleken met standaard symptomatische behandeling. Naast deze uitkomsten lijkt ELX/TEZ/IVA ook te zorgen voor een statistisch significante verhoging van de BMI. Daarnaast is in de tweede interim-analyse van het open-label extensieonderzoek vastgesteld dat de effecten gemeten in de oorspronkelijke 102 studie aan bleven houden gedurende een periode van 48 weken. Om deze reden kan worden geconcludeerd dat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA op de longfunctie, CFQ-R symptoomscore en het aantal pulmonaire exacerbaties blijft aanhouden gedurende een periode van 48 weken, maar dat er geen gegevens zijn over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

3.4 Ongunstige effecten

Tabel 4: Ongunstige effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor bij patiënten met 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

	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ^[16]	tezacaftor/ivacaftor ^[17]	ivacaftor ^[15]
meest frequent	<p>Zeer vaak (≥1/10): Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, diarree, abdominale pijn, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum.</p> <p>Vaak (≥1/100, <1/10): Rhinitis, griep, hypoglykemie, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, rinorroe, bijholteverstopping, farynxerytheem, abnormale ademhaling, misselijkheid, bovenbuikpijn, flatulentie, verhoogde ASAT, verhoogde ALAT, acne, pruritus, borstgezwel en bloed creatinefosfokinase verhoogd.</p>	<p>Zeer vaak (≥1/10): Nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, bovenste luchtweginfectie, orofaryngeale pijn, neusverstopping, abdominale pijn, diarree, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum.</p> <p>Vaak (≥1/100, <1/10): Bijholteverstopping, misselijkheid, rhinitis, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, farynxerytheem en borstgezwel.</p>	<p>Zeer vaak (≥1/10): Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, abdominale pijn, diarree, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum</p> <p>Vaak (≥1/100, <1/10): Rhinitis, oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening, bijholteverstopping, farynxerytheem en borstgezwel.</p>
ernstig	Huiduitslag	Geen genoemd in SmPC	

3.4.1

CF patiënten met een homozygote F508 del mutatie

Frequentie van ongunstige effecten

De incidentie van ongunstige effecten was vergelijkbaar in beide armen van de 103 studie (TEZ/IVA: 63% en ELX/TEZ/IVA: 58%) en dit was ook het geval in beide armen van de 109 studie (TEZ/IVA:92,0% en ELX/TEZ/IVA: 88,5%)^[4]. De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten waren mild tot matig en waren klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose. Zie tabel 2 voor de meest frequente gerapporteerde ongewenste effecten, zoals beschreven in de SmPC^[17, 15, 16].

Incidentie interventie gerelateerde ernstige (graad 3-5) ongunstige effecten

In 103 studie was de incidentie van graad 3 (ernstig) en graad 4 (levensbedreigend) ongunstige effecten na 4 weken 0% (0 patiënten) in de ELX/TEZ/IVA groep en 1,8% (1 patiënt) in de TEZ/IVA groep. Er staat niet beschreven hoeveel van deze graad 3/4 ongunstige effecten interventie-gerelateerd waren. Er werd wel vermeld dat 22% van de ongunstige effecten in de ELX/TEZ/IVA groep en 17% van de ongunstige effecten in de TEZ/IVA groep mogelijk interventie gerelateerd waren. De RR voor ernstige ongunstige effecten was voor de 103 studie 0,35 (95% BI: 0,01 tot 8,45). Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is dit verschil niet klinisch relevant.

In de 109 studie was de incidentie van graad 3 (ernstig) en graad 4 (levensbedreigend) ongunstige effecten na 24 weken 8,0% (7 patiënten) in de ELX/TEZ/IVA groep en 8,0% (7 patiënten) in de TEZ/IVA groep. Ook in deze studie staat niet beschreven hoeveel graad 3/4 ongunstige effecten interventie-gerelateerd waren. Er werd wel aangegeven in de studie dat 34,5% van de ongunstige effecten in de ELX/TEZ/IVA en 27,3% van de ongunstige effecten in de TEZ/IVA groep mogelijk interventie gerelateerd waren. In deze studie werd dus geen verschil gevonden in het optreden van ernstige ongunstige effecten.^[5]

In de tweede interim-analyse van de 105 studie was de incidentie van graad 3 (ernstig) en graad 4 (levensbedreigend) ongunstige effecten na 48 weken 10,5% (53 patiënten). Dit was bepaald over de gehele patiëntenpopulatie dus zowel voor CF patiënten met een homozygote F508del mutatie als een heterozygote F508del mutatie. Dit toont echter wel aan dat het aantal ernstige bijwerkingen voor ELX/TEZ/IVA op de lange termijn gering is.^[1, 2]

De studieduur van de 103 studie was niet voldoende om te voldoen aan de eis van 12 maanden. Ook de tweede interim-analyse van de extensiestudie had een te korte follow-up duur (48 weken). Er wordt daarom met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er wordt afgewaardeerd met drie punten vanwege onnauwkeurigheid door het lage aantal events en omdat het betrouwbaarheidsinterval van de RR de klinische relevantiegrens tweezijdig doorkruist. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

Gradeconclusie:

Het is onzeker of de behandeling met ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA resulteert in een niet klinisch relevant verschil in het optreden van het aantal ernstige ongunstig effecten (SAE) bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie gedurende een periode van 48 weken (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de 103 studie stakten er geen patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en geen patiënten in de TEZ/IVA groep met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[4]. Er was dus geen klinisch relevant en statistisch significant verschil tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA in het aantal patiënten dat stakte met de behandeling vanwege ongunstige effecten^[4]. In de 109 studie stakte er 1 patiënt in de ELX/TEZ/IVA groep en stakten er 2 patiënten in de TEZ/IVA groep met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[5]. De RR van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van TEZ/IVA komt daarmee uit op 0,51 (95% BI: 0,05 tot 5,48)^[5]. Ook in de 109 studie was er dus geen statistisch significant verschil tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA in het aantal patiënten dat stakte met de behandeling vanwege ongunstige effecten^[5]. In de tweede interim-analyse van de 105 studie stakten er 2 patiënten, die eerder de 103 studie voltooiden, de behandeling vanwege ongunstige effecten^[1, 2].

De studieduur van de 103 studie was niet voldoende om te voldoen aan de eis van 12 maanden. Ook de tweede interim-analyse van de extensiestudie had een te korte follow-up duur (40 weken). Er wordt daarom met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er wordt afgewaardeerd met drie punten vanwege onnauwkeurigheid door het lage aantal events en omdat het betrouwbaarheidsinterval van de RR de klinische relevantiegrens tweezijdig doorkruist. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 40 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 40 weken.

Gradeconclusie:

Het is onzeker of ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA een klinisch relevant effect heeft op het verlagen van de kans dat patiënten met een homozygote F508del

mutatie staken met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten gedurende een periode van 40 weken (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Conclusie

Het veiligheidsprofiel van ELX/TEZ/IVA is acceptabel. De meest voorkomende bijwerkingen van ELX/TEZ/IVA zijn bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, diarree, abdominale pijn, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum. Het Zorginstituut concludeert dat het onzeker is dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling zorgt voor een klinisch relevante verlaging van de incidentie van ernstige ongunstige effecten (graad 3-5). Ook concludeert het Zorginstituut dat het onzeker is dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA geen klinisch relevant effect heeft op de kans dat patiënten met een homozygote F508del mutatie staken met de therapie als gevolg van ongunstige effecten. Daarnaast zijn in de tweede interim-analyse gedurende een behandelperiode van 40 weken geen substantiële verschillen gevonden in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers vergeleken met de 103 studie. Daarom wordt door het Zorginstituut met enige zekerheid geconcludeerd dat ELX/TEZ/IVA over een periode van 48 weken goed getolereerd wordt door patiënten en het een laag percentage stakers heeft vanwege ongunstige effecten. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken

3.4.2 CF patiënten met een heterozygote F508 del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

Frequentie van ongunstige effecten

De incidentie van ongunstige effecten was vergelijkbaar in beide armen van de 102 studie (PBO: 96,0% en ELX/TEZ/IVA: 93,1%)^[3]. De meerderheid van de gerapporteerde ongunstige effecten waren mild tot matig en waren klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose^[3]. Zie tabel 2 voor de meest frequente gerapporteerde ongewenste effecten, zoals beschreven in de SmPC^[16, 14].

Incidentie interventie gerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten/ Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten

In 102 studie was de incidentie van graad 3 (ernstig) en graad 4 (levensbedreigend) ongunstige effecten na 24 weken 9,4% (19 patiënten) in de ELX/TEZ/IVA groep en 7,5% (15 patiënten) in de PBO groep^[3]. Er staat niet beschreven hoeveel van deze graad 3/4 ongunstige effecten interventie-gerelateerd waren. De RR voor ernstige ongunstige effecten was voor de 102 studie 1,29 (95% BI: 0,67 tot 2,46)^[3]. Het verschil is vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is deze niet klinisch relevant.^[3]

In de tweede interim-analyse van de 105 studie was de incidentie van graad 3 (ernstig) en graad 4 (levensbedreigend) ongunstige effecten na 48 weken 10,5% (53 patiënten). Deze incidentie werd gevonden in de totale patiëntenpopulatie met zowel patiënten met een heterozygote F508del mutatie als een patiënten met een homozygote F508del mutatie.^[1, 2]

De studieduur van de 102 studie (24 weken) was niet lang genoeg om te voldoen aan de eis van 12 maanden. Ook de tweede interim-analyse van de extensiestudie had een te korte follow-up duur (48 weken). Er wordt daarom met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er wordt afgewaardeerd met twee punten vanwege onnauwkeurigheid door het lage aantal events en omdat het betrouwbaarheidsinterval van de RR de klinische relevantiegrens eenzijdig doorkruist. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken

Gradeconclusie:

Het is onzeker of de behandeling met ELX/TEZ/IVA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling resulteert in een klinisch relevant verschil in het optreden van het aantal ernstige ongunstige effecten (SAE) bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie gedurende een periode van 48 weken (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de 102 studie stakten er 2 patiënten in de ELX/TEZ/IVA groep en geen patiënten in de PBO groep met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. De RR van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van PBO komt daarmee uit op 5,07 (95% BI: 0,25 tot 105,04)^[3]. Er was dus een klinisch relevant verschil, maar vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is deze niet statistisch significant. In de tweede interim-analyse van de 105 studie stakten er 4 patiënten, die eerder de 102 studie voltooiden, de behandeling vanwege ongunstige effecten^[1, 2].

De studieduur van de 102 studie was niet voldoende om te voldoen aan de eis van 12 maanden. Ook de tweede interim-analyse van de extensiestudie had een te korte follow-up duur (48 weken). Er wordt daarom met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er wordt afgewaardeerd met 1 punt vanwege onnauwkeurigheid door het lage aantal events en met 2 punten omdat het betrouwbaarheidsinterval van de RR de klinische relevantiegrens tweezijdig doorkruist. De GRADE conclusie is gebaseerd op de resultaten over een studieperiode van 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

Gradeconclusie:

Het is onzeker of ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling een klinisch relevant effect heeft op het verhogen van de kans dat CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie staken met ELX/TEZ/IVA als gevolg van ongunstige effecten gedurende een periode van 48 weken (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Conclusie

Het veiligheidsprofiel van ELX/TEZ/IVA is acceptabel. De meest voorkomende bijwerkingen van ELX/TEZ/IVA zijn bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, orofaryngeale pijn, neusverstopping, diarree, abdominale pijn, transaminaseverhogingen, huiduitslag en bacteriën in sputum. Het Zorginstituut concludeert dat het onzeker is dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling een klinisch relevant effect heeft op de incidentie van ernstige ongunstige effecten (graad 3-5). Ook concludeert het Zorginstituut dat het onzeker is dat ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische behandeling een klinisch relevant effect heeft op de kans dat patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie staken met de therapie als gevolg van ongunstige effecten. Daarnaast zijn in de tweede interim-analyse gedurende een behandelperiode van 48 weken geen substantiële verschillen gevonden in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers vergeleken met de 102 studie. Daarom wordt door het Zorginstituut met enige zekerheid geconcludeerd dat ELX/TEZ/IVA over een periode van 48 weken goed getolereerd wordt door patiënten en het een laag percentage stakers heeft vanwege ongunstige effecten. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA bij een behandelduur langer dan 48 weken.

3.5

Ervaring

De ervaring met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor.

	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ^[16]	tezacaftor/ivacaftor ^[17]
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2020)	X (2018)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

De ervaring met zowel elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor als tezacaftor/ivacaftor is op dit moment beperkt.

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor.^[17, 15, 16]

Contra-indicaties

Er zijn geen contra-indicaties voor deze geneesmiddelen bekend.

Specifieke groepen

Ouderen

Er zijn voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor onvoldoende gegevens over het gebruik bij patiënten van 60 jaar en ouder. Voor ivacaftor monotherapie zijn er onvoldoende gegevens over het gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder en voor tezacaftor/ivacaftor zijn er onvoldoende gegevens over het gebruik bij patiënten van 75 jaar en ouder. Voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 60 jaar en ouder.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor bij kinderen jonger dan 12 jaar. Ivacaftor monotherapie kan met een aangepaste dosering worden toegepast bij kinderen tussen de 4 maanden en 12 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ivacaftor monotherapie bij kinderen jonger dan 4 maanden.

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er wordt voor zowel elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie geadviseerd om deze geneesmiddelen niet te gebruiken bij zwangerschap of borstvoeding.

Leverfunctiestoornis

De dosering van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A). Het gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor wordt ontraden bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). De dosering van tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie moet worden aangepast bij patiënten met een matige

leverfunctiestoornis. Het gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor monotherapie bij een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) wordt ontraden.

Interacties

Interacties alleen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor:

- OATP1B1-substraten
- BCRP-substraten

Interacties alleen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor:

- OATP1B3-substraten

Waarschuwingen en voorzorgen

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

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

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is weergegeven in tabel 5.

Tabel 6: Gebruiksgemak van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor.

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

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor moet dagelijks worden ingenomen. Patiënten nemen twee tabletten elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in de ochtend en één tablet ivacaftor (Kalydeco®) in de avond. Dit zijn orale tabletten die patiënten in moeten nemen met vetrijk voedsel. Patiënten mogen geen producten met grapefruit of pomegranen nuttigen bij het innemen van deze tabletten.^[16]

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

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In dit rapport zijn de beoordelingen beschreven voor twee subindicaties van cystische fibrose. Voor de eerste beoordeling in dit rapport is elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) vergeleken met van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) voor CF patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie. De tweede beoordeling betreft de vergelijking tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) ten opzichte van standaard symptomatische behandeling voor CF patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie.

Aangezien er een direct vergelijkende studie was tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) en tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) en door het Zorginstituut eerder was geconcludeerd dat tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) en lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) een therapeutische gelijke waarde hebben bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie, is er besloten om de indirecte vergelijking tussen lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) achterwege te laten.

CF patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) heeft ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) een klinisch relevant effect op het reduceren van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore). Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de longfunctie (ppFEV1). Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is het onzeker of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties.

Op basis van enkel de 103 studie was er onzekerheid over de effectiviteit op lange termijn vanwege de korte follow-up van vier weken. Uit de tweede interim-analyse van de 105 studie (de open-label extensiestudie van de 103 studie) kan worden bevestigd dat bij verlenging van de behandeling tot 40 weken het effect van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco) op de longfunctie (ppFEV1), de vermindering van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore) en het aantal exacerbaties behouden blijft. Een tweede ongepubliceerde studie, de 109 studie, bevestigde het resultaat van de 103 studie en had een langere follow-up van 24 weken. Echter blijft er ondanks deze studies enige onzekerheid over de effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 40 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig geëvalueerd te worden om doelmatig gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) te bevorderen. Deze evaluatie dient te worden uitgevoerd aan de hand van de start- en stopcriteria vermeld in de kwaliteitsstandaard cystic fibrosis van de NVALT, NVK en NCFS.

Aan de hand van enkel de 103 studie met een follow-up van slechts vier weken is het niet mogelijk om conclusies te trekken over de ongunstige effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®). Naar aanleiding van gegevens uit de tweede interim-analyse van de 105 studie en de ongepubliceerde 109 studie kan worden geconcludeerd dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) goed getolereerd wordt door patiënten en het een laag percentage stakers heeft vanwege ongunstige effecten. Het veiligheidsprofiel van

elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) is acceptabel en vergelijkbaar met tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®). Daarnaast werden geen nieuwe ongunstige effecten gevonden in de tweede interim-analyse van de 105 studie.

CF patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling een klinisch relevant effect op het reduceren van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore) en het verminderen van het aantal pulmonaire exacerbaties. Daarnaast heeft elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) waarschijnlijk een klinisch relevant effect het verbeteren op de longfunctie (ppFEV1).

Op basis van enkel de 102 studie was er onzekerheid over de effectiviteit op lange termijn vanwege de korte follow-up van 24 weken. Uit de tweede interim-analyse van de 105 studie (de open-label extensiestudie van de 102 studie) kan worden bevestigd dat bij verlenging van de behandeling tot 48 weken het effect van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) op de longfunctie (ppFEV1), de vermindering van respiratoire klachten (CFQ-R symptoomscore) en het aantal exacerbaties behouden blijft. Echter blijft er ondanks deze studie enige onzekerheid over de effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 48 weken. Daarom dient de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig geëvalueerd te worden om doelmatig gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) te bevorderen. Deze evaluatie dient te worden uitgevoerd aan de hand van de start- en stopcriteria vermeld in de kwaliteitsstandaard cystic fibrosis van de NVALT, NVK en NCFS.

Aan de hand van enkel de 102 studie met een follow-up van 24 weken is het niet mogelijk om conclusies te trekken over de ongunstige effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Naar aanleiding van gegevens uit de tweede interim-analyse van de 105 studie kan worden geconcludeerd dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) goed getolereerd wordt door patiënten en het een laag percentage stakers heeft vanwege ongunstige effecten. Het veiligheidsprofiel van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) is acceptabel. Daarnaast werden geen nieuwe ongunstige effecten gevonden in de tweede interim-analyse van de 105 studie.

Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

De ervaring met zowel elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) als tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®) is nog beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) zijn acceptabel.

4.2

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een **homozygote** F508del mutatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®/Kalydeco®)² over een periode tot 40 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 40 weken. Het Zorginstituut adviseert de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de NVALT, NVK en NCFS.

Zorginstituut Nederland is daarnaast ook tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een

² Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is eerder door het Zorginstituut beoordeeld en heeft een gelijke waarde ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor voor patiënten met een homozygote F508del mutatie.

heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling over een periode tot 48 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit en veiligheid van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij een behandelduur langer dan 48 weken. Het Zorginstituut adviseert de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) regelmatig te evalueren aan de hand van start- en stopcriteria die zijn opgesteld door de NVALT, NVK en NCFS.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

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

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

In studies is aangetoond dat tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor op korte termijn zorgt voor een verbetering van de longfunctie en de vermindering van respiratoire klachten bij patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen en een additionele mutatie hebben in het CFTR-gen dat residuale functie heeft van het CFTR. Uit een open label extensie onderzoek lijkt dit effect aan te houden gedurende ten minste 104 weken. Daarnaast werd een vermindering gezien van het aantal pulmonale exacerbaties. De observationele studie had echter geen controlegroep en daardoor is er enige onzekerheid in het effect vergeleken met placebo. Er zijn geen gegevens over het effect bij behandelduur van langer dan 104 weken en daarom zal de effectiviteit en veiligheid regelmatig moeten worden geëvalueerd.

5.2 Nieuw advies

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

In studies tot 24 weken is aangetoond dat lumacaftor 800 mg /ivacaftor 500 mg een beperkte verbetering geeft van de longfunctie met 3% en tevens een vermindering van het aantal (ernstige) pulmonale exacerbaties bij patiënten \geq 12 jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. De werkzaamheid van tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor monopreparaat na 24 weken is vergelijkbaar met de werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor. Na 96 weken behandelen zijn geen statistisch significante effecten meer van een

gecombineerde lumacaftor/ivacaftor behandeling op de longfunctie, ten opzichte van baseline. Wel blijft de afname in het aantal pulmonale exacerbaties, hospitalisaties en intraveneuze antibioticabehandeling behouden. Voor tezacaftor/ivacaftor zijn nog geen langetermijn-data gepubliceerd. In een studie tot 24 weken is aangetoond dat lumacaftor 400 mg /ivacaftor 500 mg de longfunctie verbetert bij patiënten van 6 t/m 11 jaar met bevestigde cystische fibrose die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen. Meer gegevens over het behandelingseffect op de lange termijn zijn gewenst, mede in verband met het beperkte effect en natuurlijk beloop van de ziekte. Tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor is niet geregistreerd voor patiënten van 6 t/m 11 jaar. Naast deze twee combinatietherapieën is er ook een triple combinatietherapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. In een studie tot vier weken is aangetoond dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor bij CF patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508 del mutatie ten opzichte tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor zorgt voor een additionele verbetering van de longfunctie met 10%. Ook werd er in deze studie gevonden dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor zorgt voor een klinische relevante vermindering van respiratoire klachten. Het is op dit moment onzeker of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor bij deze patiënten ook zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties. In de tweede interim-analyse van een open-label extensie studie is aangetoond dat de effecten uit de studie van 4 weken gedurende ten minste 40 weken aanhouden. Er zijn voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor geen gegevens over het effect bij behandelduur van langer dan 40 weken. Om deze reden moet de behandeling van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor regelmatig worden geëvalueerd aan de hand van de stopcriteria uit de Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. Net als tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor is elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor niet geregistreerd voor patiënten van 6 t/m 11 jaar.

In studies is aangetoond dat tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor op korte termijn zorgt voor een verbetering van de longfunctie en de vermindering van respiratoire klachten bij patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen en een additionele mutatie hebben in het CFTR-gen dat residuale functie heeft van het CFTR. Uit een open label extensie onderzoek lijkt dit effect aan te houden gedurende ten minste 104 weken. Daarnaast werd een vermindering gezien van het aantal pulmonale exacerbaties. De observationele studie had echter geen controlegroep en daardoor is er enige onzekerheid in het effect vergeleken met placebo. Er zijn geen gegevens over het effect bij behandelduur van langer dan 104 weken en daarom zal de effectiviteit en veiligheid regelmatig moeten worden geëvalueerd.

In studies tot 24 weken is aangetoond dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor zorgt voor een verbetering van de longfunctie, een vermindering van het aantal pulmonaire exacerbaties en de vermindering van respiratoire klachten bij patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose die heterozygoot zijn voor de F508del mutatie in het CFTR-gen en een additionele mutatie hebben in het CFTR-gen met een minimale functie van het CFTR. Uit een open label extensie onderzoek lijkt dit effect aan te houden gedurende ten minste 48 weken. Er zijn geen gegevens over het effect bij behandelduur van langer dan 48 weken. Om deze reden moet de behandeling van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor regelmatig worden geëvalueerd aan de hand van de stopcriteria uit de Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis..

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur CF patiënten met een homozygote F508del mutatie

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2020 met de volgende zoektermen:

((Elexacaftor AND Tezacaftor AND Ivacaftor) OR (Tezacaftor AND Ivacaftor) OR (Lumacaftor AND Ivacaftor)) AND "Cystic fibrosis" AND Homozygous met filters voor clinical trial en meta-analyse

Zoekstrategie literatuur CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2020 met de volgende zoektermen:

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

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
Heijerman, 2019 Studie 103 ^[4]	RCT, Fase III FU: 4 weken	107	12 jaar en ouder; CF door homozygote F508del mutatie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Tezacaftor/ivacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor	Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline Secundair: absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.	Studie heeft een laag risico op bias maar het betreft een zeer korte studie van 4 weken. Absoluut verschil op ppFEV1 moet worden ondersteund door exacerbatie vermindering. Aantal exacerbaties was in deze studie geen officiële uitkomstmaat vanwege de korte duur.
Middleton, 2019 Studie 102 ^[3]	RCT, Fase III FU: 24 weken	403	12 jaar en ouder; CF door heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Placebo	Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline Secundair: aantal pulmonaire exacerbaties, absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.	
<u>Ter ondersteuning:</u> Studie 105 ^[1, 2]	Open-label, rollover Fase III extensiestudie FU: 96 weken Tweede interim-analyse FU: 24 weken	506	Patiënten die eerder meededen aan de 102 en 103 studie.	Rollover model: Placebo → ELX/TEZ/IVA Actief → ELX/TEZ/IVA	Werkzaamheid en veiligheid	Tweede interim-analyse is gepubliceerd. Data na 96 weken is nog niet beschikbaar. Het betreft een open-label observationele studie zonder controlegroep.

<p><u>Ter ondersteuning:</u> Studie 109^[5]</p>	<p>RCT, Fase III FU: 24 weken</p>	<p>175</p>	<p>12 jaar en ouder; CF door homozygote F508del mutatie</p>	<p>Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor</p> <p>Tezacaftor/ivacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor</p>	<p>Primair: absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline</p> <p>Secundair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.</p>	<p>Nog niet gepubliceerd. Gegevens uit CSR-rapport.</p>
<p><u>Ter ondersteuning:</u> Meta-analyse PIP Study C-9^[25]</p>	<p>Meta-analyse van RCT's</p> <p>ELX/TEZ/IVA: 103 studie + 105 studie</p> <p>TEZ/IVA: 106 studie + 110 studie</p>	<p>301</p>	<p>12 jaar en ouder; CF door homozygote F508del mutatie</p>	<p>Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor</p> <p>Tezacaftor/ivacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor</p>	<p>Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline</p> <p>Secundair: aantal pulmonaire exacerbaties, absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.</p>	<p>Niet gepubliceerd. CSR-rapport. Indirecte vergelijking tussen elexacaftor en tezacaftor. De EMA heeft verzocht aan de fabrikant om deze meta-analyse om inzicht te krijgen in de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA vergeleken met TEZ/IVA over een periode van 24 weken, aangezien zij van mening waren dat de 4 weken studie onvoldoende was om de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA te beoordelen. Aangezien het Zorginstituut dit standpunt deelt is deze meta-analyse ook als ondersteunend bewijs toegevoegd</p>

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Keating, 2018 ^[26]	Voldoet niet aan PICO, fase II studie bij patiënten met een homozygote of heterozygote F508 del mutatie.
Taylor-Cousar, 2017 EVOLVE ^[27]	Voldoet niet aan PICO, fase III studie van tezacaftor/ivacaftor bij homozygote F508del mutatie waarbij wordt vergeleken met placebo.
Wainwright, 2015 TRAFFIC & TRANSPORT ^[28]	Voldoet niet aan PICO, fase III studie van lumacaftor/ivacaftor bij homozygote F508del mutatie waarbij wordt vergeleken met placebo.
Davies, 2018 ^[29]	Voldoet niet aan PICO, studie bij andere triple combinatietherapie (VX-659)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote | 23 februari 2021

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken tezacaftor/ivacaftor
EMA / CBG	2018	European Public Assessment Report (EPAR) tezacaftor/ivacaftor
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken ivacaftor
EMA / CBG	2012	European Public Assessment Report (EPAR) ivacaftor
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken lumacaftor/ivacaftor
EMA / CBG	2009	Richtlijn: Clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis.
NVALT/ NVK/ NCFS	2020	Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF)
Zorginstituut NL	2014	FT-rapport Kalydeco
Zorginstituut NL	2017	GVS-rapport Orkambi
Zorginstituut NL	2019	FT-rapport Symkevi/Kalydeco bij patiënten (>12 jaar) met homozygote F508 del mutatie
Zorginstituut NL	2020	FT-rapport Symkevi/Kalydeco bij patiënten (>12 jaar) met heterozygote F508 del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote | 23 februari 2021

Bijlage 5: Baseline tabel

Tabel 7: Baselinekarakteristieken studies bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie.

Variabele	103 studie ^[4]		109 studie ^[5]	
	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA
Behandelarm	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA
Aantal	52	55	88	87
Vrouw, %	28 (54%)	31 (56%)	45 (51,1%)	43 (49,4%)
Leeftijd gemiddeld (± SD)	27,9 ± 10,8	28,8 ± 11,5	27,8 ± 11,0	27,9 ± 11,8
Percentage predicted FEV1 (ppFEV1)				
Gemiddeld	60,2 ± 14,4	61,6 ± 15,4	64,2 ± 15,1	63,0 ± 16,7
<40%	4 (8%)	6 (11%)	2 (2,3%)	6 (6,9%)
≥ 40% tot < 70%	34 (65%)	31 (56%)	52 (59,1%)	50 (57,5%)
≥ 70% tot < 90%	14 (27%)	18 (33%)	29 (33,0%)	26 (29,9%)
≥ 90%	0	0	5 (5,7%)	5 (5,7%)
CFQ-R respiratoire domein score (0-100) Gemiddelde (± SD)	72,6 ± 17,9	70,6 ± 16,2	73,1 ± 17,6	71,2 ± 19,6
Body-mass index (BMI) Gemiddelde (± SD)	21,88 ± 4,12	21,75 ± 3,19	21,92 ± 3,89	21,17 ± 3,43
Zweetchlorideconcentratie (mmol/l)	90,0 ± 12,3	91,4 ± 11,0	89,8 ± 11,7	89,0 ± 12,2
CFTR modulator eerder gebruikt	34 (65%)	32 (58%)	39 (44,3%)	39 (44,8%)

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

Tabel 8: Baselinekarakteristieken studies bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR functie.

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

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

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Heijerman et al. 2019 (Studie 103)	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Figuur 7 Risk of Bias tabel geïnccludeerde studie bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie

Middleton et al. 2019 (studie 102)	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Figuur 6 Risk of bias tabel geïnccludeerde studie bij CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie of een heterozygote | 23 februari 2021

Bijlage 6: GRADE evidence profielen

Directe vergelijking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508 del mutatie: GRADE evidence profile.

GRADE tabel 1: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor voor cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Absoluut verschil in ppFEV1 ten opzichte van de baseline (klinische relevantiegrens: +2,5 procentpunt) (follow up: gemiddeld 4 weken; vastgesteld met: spirometrie)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	52	55	-	MD 10 procentpunten hoger (7.51 hoger tot 12.49 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Aantal pulmonaire exacerbaties (klinische relevantie grens: geen (RR 0,75)) (follow up: 4 weken; vastgesteld met: Fuchs criteria)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	zeer ernstig ^c	niet gevonden	1/52 (1.9%)	6/55 (10.9%)	RR 0.18 (0.02 tot 1.41)	89 minder per 1.000 (van 107 minder tot 45 meer)	⊕⊕○○○ LAAG	CRUCIAAL
Absoluut verandering in CFQ-R symptoomscore ten opzichte van baseline (Klinische relevantiegrens: +4 punten) (follow up: gemiddeld 4 weken; vastgesteld met: CFQ-R respiratoir domeinscore; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	52	55	-	MD 17.4 punten hoger (11.94 hoger tot 22.86 hoger)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten (graad 3-4) (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 4 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	zeer ernstig ^c	niet gevonden	0/52 (0.0%)	1/55 (1.8%)	RR 0.35 (0.01 tot 8.46)	12 minder per 1.000 (van 18 minder tot 136 meer)	⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 4 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	zeer ernstig ^c	niet gevonden	0/52 (0.0%)	0/55 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

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

Redenen voor afwaardering

- a. ppFEV1 is een surrogaat uitkomstmaat voor de morbiditeit en mortaliteit van CF, welke ondersteund moet worden met data die wijst op een verminderd aantal pulmonaire exacerbaties, gemeten over een periode van 6 maanden. De EMA schrijft in de CHMP Clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis, 2009: *"The time point for the clinical endpoint should allow concluding on the long-term benefit for the patient. Therefore, a study duration of 6 months is recommended for the demonstration of efficacy on respiratory function (based on repeated measurements of FEV1), with a (pre-defined in the protocol) 12-month follow-up for safety. Demonstrating the slowing of the rate of decline would require a study of longer duration, but any guidance on that issue is premature due to the lack of data."* Aangezien een surrogaat uitkomstmaat een vorm van indirect bewijs is, wordt er met een punt afgewaardeerd voor indirect bewijs. De studieduur van de 103 studie is te kort om te voldoen aan de follow-up duur van minstens 6 maanden, maar vanwege ondersteunend bewijs uit de tweede interim-analyse van de 105 studie en de ongepubliceerde 109 studie is er besloten om niet af te waarden voor de te korte follow-up duur van de 103 studie.
- b. De studieduur van de 103 studie is te kort om te voldoen aan de follow-up duur van minstens 6 maanden, maar vanwege ondersteunend bewijs uit de tweede interim-analyse van de 105 studie en de ongepubliceerde 109 studie is er besloten om niet af te waarden voor de te korte follow-up duur van de 103 studie.
- c. Het aantal events was erg laag vanwege de korte follow-up duur en daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van ELX/TEZ/IVA in vergelijking met controle (standaard symptomatische behandeling) zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval tweemaal de klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA versus is daardoor zeer onnauwkeurig en daarom is met drie stappen afgewaardeerd.
- d. De studieduur van de 103 studie is te kort om te voldoen aan de follow-up duur van minstens 6 maanden, maar vanwege ondersteunend bewijs uit de tweede interim-analyse van de 105 studie en de ongepubliceerde 109 studie is er besloten om niet af te waarden voor de te korte follow-up duur van de 103 studie.
- e. Het aantal events was erg laag vanwege de korte follow-up duur en daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van ELX/TEZ/IVA in vergelijking met controle (standaard symptomatische behandeling) zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval tweemaal de klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen ELX/TEZ/IVA versus is daardoor zeer onnauwkeurig en daarom is met drie stappen afgewaardeerd.

Directe vergelijking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus standaard symptomatische behandeling bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508 del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie: GRADE evidence profile.

GRADE tabel 2: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus standaard symptomatische behandeling voor cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ELX/TEZ/IVA	Placebo + standaard symptomatische behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

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

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	200	203	-	MD 14.3 procentpunten hoger (12.7 hoger tot 15.8 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	--	------------------	----------

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

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

Absoluut verschil in CFQ-R symptom score ten opzichte van baseline na 24 weken (Klinische relevantiegrens: +4 punten) (follow up: gemiddeld 24 weken; vastgesteld met: CFQ-R respiratoir domein score; Scale from: 0 tot 100)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	200	203	-	MD 20.1 punten hoger (16.9 hoger tot 23.2 hoger)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten (graad 3-4) (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 24 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	zeer ernstig ^d	niet gevonden	19/200 (9.5%)	15/203 (7.4%)	RR 1.29 (0.67 tot 2.46)	21 meer per 1.000 (van 24 minder tot 108 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	---------------	---------------	----------------------------	---	-------------------	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 24 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	zeer ernstig ^e	niet gevonden	2/200 (1.0%)	0/203 (0.0%)	RR 5.07 (0.25 tot 105.04)	0 minder per 1.000 (van 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------	---	-------------------	----------

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

Redenen voor afwaardering

a. ppFEV1 is een surrogaat uitkomstmaat voor de morbiditeit en mortaliteit van CF, welke ondersteund moet worden met data die wijst op een verminderd aantal pulmonaire exacerbaties, gemeten over een periode van 6 maanden. De EMA schrijft in de CHMP Clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis, 2009: *"The time point for the clinical endpoint should allow concluding on the long-term benefit for the patient. Therefore, a study duration of 6 months is recommended for the demonstration of efficacy on respiratory function (based on repeated measurements of FEV1), with a (pre-defined in the protocol) 12-month follow-up for safety. Demonstrating the slowing of the rate of decline would require a study of longer duration, but any guidance on that issue is premature due to the lack of data."* Aangezien een surrogaat uitkomstmaat een vorm van indirect bewijs is, wordt er met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs.

b. Een follow-up duur van minimaal 6 maanden is vereist voor het nauwkeurig vaststellen van deze uitkomstmaat. De follow-up duur van de 102 studie voldeed aan deze eis. Er wordt daarom niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

c. Een follow-up duur van minimaal 12 maanden is vereist voor het nauwkeurig vaststellen van deze uitkomstmaten. De 102 studie had een follow-up duur van 24 weken en deze is dus te kort om te voldoen aan de eis van 12 maanden follow-up. Ook de tweede interim-analyse van de extensiestudie had een te korte follow-up duur (48 weken). Er wordt daarom met één punt afgewaardeerd voor indirect bewijs.

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

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

Literatuur

1. 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.
2. Interim Analysis Summary. Protocol VX17-445-105 Interim Analysis 2. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. 2020.
3. 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.
4. 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.
5. Clinical Study Report. Protocol VX18-445-109. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. 2020.
6. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2008.
7. NVALT NeN. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. 2020. Geraadpleegd op 6-1-2021 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_cf.html.
8. Registratie NCF. CF registratie van het jaar 2019. 2019. Geraadpleegd op 06-01-2021 via <https://ncfs.nl/onderzoek-naar-taaislijmziekte/dutch-cf-registry-2019/>.
9. CFTR2.org (2019). Clinical and functional translation of CFTR. from <http://www.cftr2.org/>.
10. van de Belt EC, Kraan J, Bouman K, et al. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: 485-9.
11. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 250-6.
12. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor Kalydeco® voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III mutaties in het CFTR-gen. 2014.
13. Heijerman HG and de Jonge HR. Expressie van het cystische-fibrose-gen in de longen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 816-9.
14. European Medicines Agency. European Public Assessment Report EPAR Kaftrio. 2020. Geraadpleegd op 06-01-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. European Medicines Agency. SPC Kalydeco. 2020. Geraadpleegd op 06-01-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_nl.pdf.
16. European Medicines Agency. SPC Kaftrio. 2020. Geraadpleegd op 6-1-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_nl.pdf.
17. European Medicines Agency. SPC Symkevi. 2020. Geraadpleegd op 6-1-2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar->

[product-information_nl.pdf](#).

18. European Medicines Agency. SPC Orkambi. 2020. Geraadpleegd op 6-1-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_nl.pdf.

19. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Symkevi® + Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen. 2019.

20. ZIN. GVS Rapport Orkambi. 2016.

21. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat (Symkevi®/Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met residuale CFTR-functie. 2020.

22. Agency EM. 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. European Medicines Agency. Report CF RCT endpoints workshop. 2012.

24. European Medicines Agency. European Public Assessment Report EPAR Symkevi. 2018. Geraadpleegd op 06-01-2021 via

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

25. Study report EMEA-002324-PIP01-17, PIP Study C-9. Meta-analysis of VX-445/TEZ/IVA and TEZ/IVA Study Data to Provide At Least 24-Week Comparative Efficacy and Safety Data in CF Subjects With the F/F Genotype. 2020.

26. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med 2018; 379: 1612-20.

27. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017; 377: 2013-23.

28. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373: 220-31.

29. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med 2018; 379: 1599-611.



Budgetimpactanalyse van
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie
met ivacaftor monopreparaat
(Kaftrio®/Kalydeco®) bij de behandeling van
cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en
ouder met een homozygote F508del mutatie
of een heterozygote F508del mutatie plus een
mutatie met minimale CFTR-functie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 22 februari 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020042218
Volgnummer	2020049916
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	A.H. Huisman
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	Vertex Pharmaceuticals bv

Inhoud

Colofon—1

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

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

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

1.1 Geregistreerde indicatie

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) is geregistreerd 'in een combinatieschema met ivacaftor (Kalydeco®) voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie)' (1).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten die een homozygote F508del mutatie (F/F) hebben worden op dit moment behandeld met lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) of tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). De behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor zal zowel lumacaftor/ivacaftor als tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor substitueren.

Patiënten met een heterozygote F508del mutatie met een minimale functie (F/MF) mutatie worden op dit moment behandeld met standaard symptomatische behandeling. Onderdelen van deze symptomatische behandeling zijn: fysiotherapie met aandacht voor speciale ademhalingstechnieken en conditietraining, calorierijke voeding met suppletie van vitaminen, zo nodig pancreatine, snelle behandeling met antibiotica bij luchtweginfecties en mucolytische therapie (2). Patiënten met een F/F mutatie worden naast tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor (IVA) of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) ook met standaard symptomatische behandeling behandeld. De behandeling met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor zal worden toegevoegd aan de standaard symptomatische behandeling.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting (NCFS) schat dat er in 2018 in Nederland circa 1.600 mensen waren met CF of CF-gerelateerde ziekte. (3) Op basis van de meest recente data (december 2020) uit het register van de NCFS blijken er momenteel 921 patiënten met CF van 12 jaar en ouder te zijn met tenminste één F508del-mutatie.(4)

Van deze 921 patiënten zijn er 579 patiënten met een F/F mutatie en 159 met een F/MF mutatie (4). Daarnaast zijn er 152 CF patiënten met een niet-gekaracteriseerde of zeldzame mutatie. Op basis van de Nederlandse Regenboogstudie schatten klinisch experts dat circa 45% van deze 152 patiënten een MF mutatie heeft (5). Hierdoor komt het totaal aantal CF patiënten met een F/MF mutatie op $(159 + 152 \cdot 45\%) = 227$. In totaal komen er dus $(579 + 227) = 806$ CF patiënten in aanmerking voor ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. Er zijn 47 patiënten van 12 jaar en ouder met minimaal één F508del-mutatie die niet binnen de geregistreerde indicatie van ELX/TEZ/IVA (4). In deze budgetimpactanalyse wordt aangenomen het aantal CF patiënten met een F/F mutatie of een F/MF mutatie dat 12 jaar wordt in balans is met het aantal patiënten wat sterft. Het aantal patiënten zal dus stabiel blijven over de drie jaren.

De toepasbaarheid van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor verschilt niet wezenlijk van die van TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor en LUM/IVA. In tegenstelling tot TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor en LUM/IVA mag ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor niet worden toegepast bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en slechts met voorzichtigheid bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Er wordt, op basis van de mening van de door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert, vanuit gegaan dat dit geen invloed heeft op de marktpenetratie (1, 6, 7)

In jaar 1, 2 en 3 wordt respectievelijk 50%, 75% en 100% marktpenetratie aangenomen. Omdat voor de heterozygote F/MF patiënten op dit moment geen andere behandeling dan standaard symptomatische behandeling beschikbaar is wordt vanaf jaar 1 100% marktpenetratie aangenomen.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met de behandeling van cystische fibrose dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ELX/TEZ/IVA.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Homozygoot (F/F)	579	579	579
Marktpenetratie	50%	70%	100%
Totaal aantal homozygote patiënten (F/F)	290	405	579
Heterozygoot (F/MF)	227	227	227
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Totaal aantal heterozygote patiënten (F/MF)	227	227	227
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ELX/TEZ/IVA in aanmerking komt	517	632	806

Off-label gebruik

ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor wordt momenteel onderzocht bij heterozygote CF patiënten met een F508del mutatie en een residuele functie (F/RF) of gating mutatie (8). In Nederland zijn op dit moment 158 patiënten van 12 jaar en

ouder met een van deze mutaties (4). Op basis van deze studie zal in de toekomst mogelijk indicatie uitbreiding plaatsvinden. Bij patiënten met mutaties zal mogelijk off-label gebruik plaats kunnen vinden. Naar verwachting zullen er net als bij Kalydeco®, Symkevi® en Orkambi® echter strikte nadere voorwaarden gaan gelden, waardoor de kans op off-label gebruik klein is.

Daarnaast wordt gebruik van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor bij kinderen van 6 tot 12 jaar onderzocht (9) en wordt er een klinische studie voorbereid voor kinderen van 2 tot 5 jaar (10). In deze groep kan volgens een Nederlandse klinisch expert off-label gebruik plaatsvinden bij een deel van de kinderen met een F/F of F/MF mutatie die niet uitkomen met de standaardbehandeling. Deze studies kunnen op termijn tot een indicatie uitbreiding bij kinderen leiden. In totaal zijn er op dit moment 294 kinderen tussen de 2 en 11 jaar oud met een F/F (209), F/MF (63) en F/Rf (22)(4). De nieuwe klinische studies kunnen potentieel zorgen voor een extra groep van $(158 + 294) = 452$ patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. De geraadpleegd klinisch expert geeft aan dat de kans op off-label gebruik klein is.

2.2 Substitutie

Voor patiënten met een F/F mutatie zal ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor de huidige standaardbehandeling met TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor of LUM/IVA substitueren. De registratiehouder geeft aan dat ongeveer 70% van de patiënten momenteel TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor gebruikt, de overige 30% van de patiënten gebruikt LUM/IVA.

Voor heterozygote CF patiënten met een F/MF mutatie zijn er op dit moment geen medicamenteuze behandelingen beschikbaar anders dan standaard symptomatische behandeling. De behandeling met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor zal worden toegevoegd aan de standaard symptomatische behandeling.

Het is mogelijk dat door de introductie van ELX/TEZ/IVA in beide groepen het gebruik van de standaard symptomatische behandeling daalt.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

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

Ivacaftor (Kalydeco®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met een dosering van 150 mg per tablet. De AIP per verpakking van 28 tabletten zal €7095,89 gaan bedragen. Dit komt neer op een prijs van €253,42 per tablet. De aanbevolen dosering voor de combinatiebehandeling ELX/TEZ/IVA bedraagt uit twee tabletten met 100 mg elexacaftor, 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor in de ochtend en één tablet met 150 mg ivacaftor in de avond, circa 12 uur later. De totale kosten van de behandeling met ELX/TEZ/IVA komen op basis van bovenstaande uitgangspunten uit op $(2 * €175,34 + €253,42) = €604,11$ per dag.

Door registratiehouder ontvangen praktijkgegevens van Nederlandse F/F CF patiënten van 12 jaar en ouder die LUM/IVA gebruiken laten een therapietrouw van 88% zien. Een Nederlandse klinische expert heeft dit percentage ook representatief gevonden voor de behandeling met TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. Het is aannemelijk dat dit ook zal gelden voor ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn $(365 * 88% * €604,11) = €194.040$. In een

scenario is uitgegaan van 100% therapietrouw om de impact van de therapietrouw op de budgetimpact te bepalen.

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) heeft een apotheekinkoopprijs van €7.095,89 per verpakking met 28 stuks, ofwel €253,42 per tablet. De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet tezacaftor/ivacaftor in de ochtend, gevolgd door eenmaal daags één tablet ivacaftor in de avond. De behandelkosten bedragen daarmee €253,42+ €253,42= €506,85 per dag. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn $365 * 88\% * €506,85 = €162.800$.

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) heeft een apotheekinkoopprijs van €10.575 per verpakking met 112 stuks, ofwel €94,42 per tablet. De aanbevolen dosering is tweemaal daags twee tabletten lumacaftor/ivacaftor. De behandelkosten bedragen daarmee $(€94,42 * 4) €377,68$ per dag. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn $€121.310 (365 * 88\% * €377,68)$.

Op basis van actuele marktdata van de registratiehouder blijkt dat van alle F/F patiënten van 12 jaar en ouder die worden behandeld met TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor of LUM/IVA, er 70% met TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor behandeld worden en 30% met LUM/IVA. De gemiddelde kosten per patiënt per jaar van de huidige behandeling bedraagt daarmee $((70\% * €162.800) + (30\% * €121.310)) = €150.353$. De gemiddelde meerkosten van behandeling met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor voor de homozygote F/F patiënten bedragen daarmee €43.687 per patiënt per jaar. Als er rekening wordt gehouden met 100% therapietrouw zijn de kosten per patiënt per jaar van ELX/TEZ/IVA €220.500 en bedragen de meerkosten €49.644.

Er wordt aangenomen dat alle patiënten chronisch worden behandeld. In de praktijk zullen de kosten van de gesubstitueerde behandeling lager liggen dan hier weergegeven vanwege een vertrouwelijk prijsarrangement van de fabrikant met het Ministerie van VWS. Hierdoor is de prijs van LUM/IVA, TEZ/IVA en IVA in de praktijk lager en het verschil in prijs met ELX/TEZ/IVA groter.

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

	ELX/TEZ/IVA	LUM/IVA	TEZ/IVA
Aantal tabletten/dag	2	4	1
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€ 175,34	€ 103,37	€ 253,42
Kosten CFTR modulator per dag	€ 350,69	€ 413,46	€ 253,42
Dagelijkse dosering ivacaftor tablet	1	0	1
Inkoopkosten ivacaftor per tablet (A.I.P.)	€253,42	€253,42	€253,42
Kosten ivacaftor per dag	€253,42	n.v.t	€253,42
Totale kosten per dag	€604,11	€377,68	€506,85
Therapietrouw	88%	88%	88%
Totale kosten per jaar	€194.040	€121.310	€162.800

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn momenteel 579 CF-patiënten met een homozygote F508del-mutatie.
- 45% van de patiënten met een niet-gekaracteriseerde of zeldzame mutatie hebben een F/MF mutatie.
- Er zijn op dit moment 227 CF patiënten met een heterozygote F508del-mutatie en een MF-mutatie op het andere allel.
- Dit aantal patiënten zal de komende drie jaar stabiel blijven. Er zullen dus even veel patiënten overlijden als erbij komen.
- De marktpenetratie voor de F/F-indicatie is 50% in jaar 1, 75% in jaar 2 en 100% in jaar 3.
- De marktpenetratie voor de F/MF-indicatie bedraagt 100% vanaf jaar 1
- Er wordt uitgegaan van 88% therapietrouw. In een scenario wordt van 100% therapietrouw uitgegaan.
- Voor F/F patiënten zal ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor het gebruik van TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor en LUM/IVA substitueren.
- 70% van de patiënten met een F/F mutatie gebruikt TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor en 30% gebruikt LUM/IVA.
- Er vindt geen substitutie plaats van huidige behandelingen bij F/MF.
- Patiënten worden chronisch behandeld.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 en 4 staan een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Opname van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor drie jaar na opname in het basispakket zal leiden tot een totale budgetimpact dat wordt geraamd op €69.354.256. Indien wordt uitgegaan van 100% therapietrouw zal de totale budgetimpact oplopen tot €78.811.654 in jaar 3.

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

Patiënten met CF met een Homozygote F508del mutatie (F/F)					
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA	Besparingen door substitutie van LUM/IVA en TEZ/IVA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	50%	290	€ 56.271.605	€ 43.602.399	€ 12.669.206
2	70%	405	€ 78.586.207	€ 61.035.061	€ 17.551.146
3	100%	579	€ 112.349.170	€ 87.041.998	€ 25.307.172
Patiënten met CF met een heterozygote F508del mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)					
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie	
1	100%	227	€ 44.047.084	€ 44.047.084	
2	100%	227	€ 44.047.084	€ 44.047.084	
3	100%	227	€ 44.047.084	€ 44.047.084	

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

Jaar	Markt-penetratie F/F	Markt-penetratie F/MF	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ELX/TEZ/IVA	Substitutie door LUM/IVA en TEZ/IVA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	50%	100%	517	€ 100.318.689	€ 43.602.399	€ 56.716.290
2	70%	100%	632	€ 122.633.291	€ 61.035.061	€ 61.598.230
3	100%	100%	806	€ 156.396.254	€ 87.041.998	€ 69.354.256

4 Conclusie

Naar verwachting zullen in totaal 806 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. De jaarlijkse kosten bedragen bij 100% therapietrouw €220.500 per patiënt, bij de gebruikte 88% therapietrouw is dit €194.040. Het kostenbeslag van opname van ELX/TEZ/IVA in het pakket van verzekerde zorg zal naar verwachting €156,4 miljoen bedragen. Rekening houdend met het aantal patiënten dat zal worden behandeld met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor, 100% marktpenetratie en 88% therapietrouw zal de opname op lijst 1B van het GVS van elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €69,4 miljoen. Indien er wordt gerekend met een therapietrouw van 100% zal de totale budgetimpact in jaar 3 oplopen tot €78,8 miljoen. Hierbij bestaat voornamelijk onzekerheid over de marktpenetratie. Daarnaast is de daadwerkelijke budgetimpact groter vanwege een lagere, vertrouwelijke prijs van de te substitueren behandeling

Daarnaast bestaat er onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld gaat worden met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. Hierbij is er een risico op off-label gebruik van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor bij de 452 CF-patiënten met mutaties en leeftijden waarbij de werking van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor op dit moment wordt onderzocht.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 februari 2021.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (Kaftrio). 2020.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas - Cystische fibrose [25-11-2020]. Beschikbaar via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/cystische_fibrose.
3. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Data on people with cystic fibrosis in the Netherlands - Annual report for 2018. 2019.
4. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Nederlandse CF patiëntenregister. 2020.
5. Ent CK, Heijerman HGM. Letter concerning the estimate number of patients in the Netherlands eligible for kaftrio 2020.
6. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Ivacaftor / tezacaftor (Symkevi). 2018.
7. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Ivacaftor / lumacaftor (Orkambi). 2017.
8. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes): U.S. National Library of Medicine; 2020 [laatst geüpdatet: 13-07-2020]. Beschikbaar via: A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes).
9. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes 2020 [geciteerd: 2020 19-12-2020]. Beschikbaar via: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817?term=elexacaftor&age_v=8&draw=2&rank=2.
10. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years: U.S. National Library of Medicine; 2020 [laatst geüpdatet: 03-09-2020/23-11-2020]. Beschikbaar via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793?term=elexacaftor&draw=3&rank=5>.



Farmaco-economisch rapport voor
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

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

Datum 23 februari 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020042218
Volgnummer	2020053351
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	A.H. Huisman
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Onderzoeksvraag—13
2	Methoden—15
2.1	Patiëntenpopulatie—15
2.2	Interventie—19
2.3	Vergelijkende behandeling—19
2.4	Klinische uitkomsten—20
2.5	Tijdshorizon—22
2.6	Analyse techniek—22
2.7	Economisch model—22
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—22
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—25
2.7.3	Perspectief—25
2.7.4	Discontering—25
2.8	Inputgegevens—25
2.8.1	Effectiviteit—25
2.8.2	Utiliteiten—34
2.8.3	Kosten—36
2.8.4	Modelaannames—43
2.9	Validatie—44
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—44
2.9.2	Validatie van de input data—45
2.9.3	Technische validatie—45
2.9.4	Output validatie—45
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—45
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—45
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—45
2.10.3	Scenarioanalyses—46
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—51
2.11	Literatuurstudie—52
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—55
3.1	Ziektelast—55
3.2	Incrementele en totale effecten—55
3.3	Incrementele en totale kosten—56
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—57
3.5	Gevoeligheidsanalyses—57
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—57
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—58
3.5.3	Scenarioanalyses—60
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—66
4	Discussie en Conclusies—67

5 Literatuur—69

6 Bijlagen—73

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/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. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de combinatiebehandeling van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van CF bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een patient-level state transition model. De studieresultaten gemeten over een periode van 24 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 100 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is voor de patiënten met een homozygote F508del mutatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) vergeleken met tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (TEZ/IVA, Symkevi®/Kalydeco®). Hiernaast wordt bij deze patiëntenpopulatie tevens lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi®) als standaardbehandeling gebruikt. In een eerdere beoordeling van het Zorginstituut is een gelijke therapeutische waarde voor TEZ/IVA en LUM/IVA geconcludeerd. Hierom wordt er uitgegaan van een gelijke effectiviteit van beide middelen. Om deze reden wordt alleen met TEZ/IVA vergeleken. De prijs van beide middelen is echter niet gelijk. Daarom wordt gebruikt gemaakt van een gewogen gemiddelde van beide prijzen, waarbij de prijs door 70% door TEZ/IVA wordt bepaald en 30% door LUM/IVA. Dit komt overeen met hoe deze patiëntenpopulatie momenteel wordt behandeld.

Voor de patiënten met een heterozygote F508del mutatie met een minimale functie mutatie is op dit moment geen andere behandeling beschikbaar dan vergelijkende behandeling: standaard symptomatische behandeling.

Vanwege het verschil in standaard behandeling tussen de patiënten met een homozygote F508del mutatie en de heterozygote F508del mutatie met een minimale

functie mutatie kiest het Zorginstituut er voor om de afzonderlijke effecten, kosten en kosteneffectiviteit van dan de patiëntengroepen te weergeven.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG).

Homozygote F508del-mutatie (F/F)

De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 18,44 QALY per patiënt door inzet van ELX/TEZ/IVA. Bij TEZ/IVA is dit 12,21 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 6,23 QALYs per patiënt ten opzichte van TEZ/IVA. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 23,74 door inzet van ELX/TEZ/IVA, bij TEZ/IVA is dit 17,76 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 5,98 LYGs per patiënt ten opzichte van TEZ/IVA.

Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)

De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 18,17 QALY per patiënt door inzet van ELX/TEZ/IVA. Bij standaard symptomatische behandeling is dit 8,23 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 9,93 QALYs per patiënt ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 23,42 door inzet van ELX/TEZ/IVA, bij standaard symptomatische behandeling is dit 12,03 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 11,40 LYGs per patiënt ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen.

Homozygote F508del-mutatie (F/F)

De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €3.224.285 voor ELX/TEZ/IVA en €1.912.383 voor TEZ/IVA. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €1.311.902.

Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)

De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €3.141.528 voor ELX/TEZ/IVA en €320.106 voor standaard symptomatische behandeling. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €2.821.423.

Kosteneffectiviteit

Homozygote F508del-mutatie (F/F)

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €219.393 per LYG en van €210.695 per QALY ten opzichte van TEZ/IVA.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van therapietrouw na de eerste 24 weken van gebruik. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is reductie in ppFEV1 afname door ELX/TEZ/IVA.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat ELX/TEZ/IVA kosteneffectief is ten opzichte van TEZ/IVA bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY 0% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de registratiehouder deed was €227.377 per QALY.

Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)

De registratiehouder rapporteert ICERs van €247.323 per LYG en van €283.991 per QALY ten opzichte van standaard symptomatische behandeling.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van utiliteit per ppFEV1 categorie. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is reductie in ppFEV1 afname door ELX/TEZ/IVA.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat ELX/TEZ/IVA kosteneffectief is ten opzichte van standaard symptomatische behandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 0% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de registratiehouder deed was €297.800 per QALY.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, 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. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op het volgende aspect:

- Het Zorginstituut is kritisch op de extra incrementele utiliteit (van 0,08) die door de registratiehouder wordt toegekend aan patiënten die met ELX/TEZ/IVA behandeld worden. De methode waarop dit berekend is kan niet worden gecontroleerd door het Zorginstituut. Het Zorginstituut blijft het hiernaast onlogisch vinden dat deze studie niet bruikbaar is om de utiliteiten van het model te bepalen maar wel bruikbaar om een incrementele utiliteit te bepalen. Om deze reden heeft het Zorginstituut zelf een scenario toegevoegd waarin deze incrementele utiliteit op 0 is gezet.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij het volgende aspect in het model:

- Het Zorginstituut merkt op dat de gemodelleerde homozygote F/F patiëntenpopulatie in het model afwijkt van de Nederlandse homozygote F/F patiëntenpopulatie dat daadwerkelijk behandeld zal worden. In de praktijk zullen deze patiënten behandeling met TEZ/IVA of LUM/IVA ontvangen alvorens te starten met ELX/TEZ/IVA, terwijl de registratiehouder in het model gebruik maakt van behandel-naïeve patiëntprofielen (gebaseerd op de EVOLVE, TRAFFIC en TRANSPORT studies). De registratiehouder geeft aan dat dit noodzakelijk is vanwege de structuur van het model.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het effect van ELX/TEZ/IVA op de jaarlijkse afname in ppFEV1 (van 61,5%) blijft gedurende de looptijd van het model behouden. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit effect gedurende de tijd niet af zal zwakken. Er is nog onzekerheid rondom het (behoud van) het lange termijn behandel-effect van ELX/TEZ/IVA op ppFEV1. Het Zorginstituut heeft om deze reden twee scenario's aan de registratiehouder verzocht,

één scenario waarbij bij de CFTR-modulatoren na 40/48 weken geen effect op de jaarlijkse afname in ppFEV1 is. In het tweede scenario had het Zorginstituut graag gezien dat het effect op de jaarlijkse afname na 5 jaar lineair minder wordt tot aan geen effect meer op het eind van de tijdshorizon van het model. De registratiehouder heeft een extra scenario toegevoegd waarin een lagere jaarlijkse afname in ppFEV1 is aangenomen (scenario 27), maar heeft geen rekening gehouden met een afzwakkende afname in ppFEV1. De effecten van aannames omtrent de jaarlijkse afname in ppFEV1 op de uitkomsten van het farmaco-economische model kunnen door dit scenario geschat worden, maar het Zorginstituut is van mening dat de gevraagde scenario's informatiever waren geweest.

- Vanwege het ontbreken aan bewijs voor langdurige effecten op het aantal exacerbaties van ELX/TEZ/IVA heeft het Zorginstituut de registratiehouder om een scenario verzocht waarin het effect op exacerbaties van de CFTR-modulatoren niet is meegenomen. De registratiehouder gaat hier niet mee akkoord omdat zij van mening is dat hier geen gebrek aan bewijs is. Het Zorginstituut gaat hier echter niet mee met de argumentatie van de registratiehouder omdat zij van mening is dat de huidige studies onvoldoende bewijslast hebben. Hierdoor ziet het Zorginstituut dit als een limitatie van de beoordeling.
- De registratiehouder gaat uit van een gelijk behandelingseffect in de periode dat de F/F patiënten 99,70% en de F/MF patiënten 98,80% therapietrouw hebben (eerste 24 weken) en in de periode hierna. De periode hierna heeft volgens de registratiehouder een 88% therapietrouw in beide groepen, waarbij het niet onwaarschijnlijk is dat dit voor een kleiner behandelingseffect zorgt. Hierdoor is de effectiviteit na 24 weken in het model mogelijk overschat. De reductie in kosten door de lagere therapietrouw neemt de registratiehouder wel mee in haar berekening (zie sectie 2.8.3). Op verzoek van het Zorginstituut is een scenario toegevoegd waarin de therapietrouw hoger is (scenario 28). Het Zorginstituut blijft echter van mening dat het wel meetellen van lagere kosten door een lagere therapietrouw, maar het niet meetellen van lagere effectiviteit door lagere therapietrouw niet correct is.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor bij de behandeling van de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie van voldoende methodologische kwaliteit is.

Wanneer voor de CF F/F patiënten wordt uitgegaan van een deterministische ICER van €210.695/QALY dan zou de prijs met ongeveer 30% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 per QALY te vallen.

Wanneer voor de CF F/MF patiënten wordt uitgegaan van een deterministische ICER van €283.991/QALY dan zou de prijs met ongeveer 70% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 februari 2021.

Afkortingen

Bc	Burkholderia cepacia
BMI	Body Mass Index
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CF	Cystische fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFRD	Cystische fibrosis gerelateerde diabetes
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
EVPI	Expected value of perfect information
ELX/TEZ/IVA	Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second
F/F	CF populatie met een homozygote F508del mutatie
F/MF	CF populatie met een heterozygote F508del mutatie met op het andere allel één van CFTR mutaties die vallen onder de geregistreerde indicatie
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IV	Intraveneus
IVA	Ivacacaftor monotherapie
LUM/IVA	Lumacaftor/ivacaftor
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
NCFS	Nederlandse Cystische Fibrose Stichting
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
PEX	Pulmonale exacerbatie
ppFEV ₁	Percentage predicted Forced Expiratory Volume in 1 seconde
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
Sa	Staphylococcus aureus
TEZ/IVA	Tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WFA	Weight-for-age
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebepaling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) bij cystische fibrose patiënten van 12 jaar en ouder met een homozygote F508del mutatie en cystische fibrose patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met een minimale CFTR functie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor monopreparaat. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

'Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor 150 mg tabletten voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie)'(1)

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Cystische fibrose, ook wel taaislijmziekte genoemd, is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR- gen gelegen op chromosoom 7q34. Het CFTR-gen codeert voor de productie van het eiwit "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", een door ATP-gereguleerd eiwit voor transport van chloride over het membraan van de epitheelcellen. Hierbij functioneert het CFTR eiwit als een kanaal voor het transport van chloride- ionen in en uit cellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op epitheeloppervlakken zoals in de longen en de pancreas. De zouten en het water die door de epitheelcellen worden afgescheiden vormen slijm, dat een belangrijke functie heeft voor het wegspoelen van stof, bacteriën en virussen in de longen. Daarnaast transporteert het verteringsstoffen van de alvelesklier naar de

dunne darm. Mutaties in het CFTR-gen kunnen leiden tot gebrekkige chloridekanalen en problemen met chloride- en watertransport over membranen in tal van organen. Als gevolg hiervan gaan sommige exocriene klieren een dik taai slijm produceren. Er vormen zich 'pluggen' van taai slijm in de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en in de darmen. Dit leidt tot progressief functieverlies van de betrokken organen.

Op dit moment zijn er meer dan 270 CF-veroorzakende mutaties in het CFTR-gen bekend.(2). De meest voorkomende mutatie is een deletie van drie base-paren waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt (F508del). Bij 90,6% van de Nederlandse CF patiënten komt de F508del mutatie op ten minste één chromosoom voor. (3)

Recidiverende infecties van de luchtwegen (incl. longontsteking), door een verminderde natuurlijke afweer tegen bacteriën, staan vooral tijdens de kinderleeftijd op de voorgrond. Ook komen gastro-intestinale symptomen, zoals meconiumileus, vorming van galstenen, slechte opname van voedingsstoffen, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie veelvuldig voor.

Vaak is er sprake van episodes met een acute verslechtering van de respiratoire symptomen, zogenaamde pulmonale exacerbaties. Tijdens een pulmonale exacerbatie dient een patiënt nieuwe of extra antibiotica te krijgen en kan het zijn dat de patiënt moet worden opgenomen in het ziekenhuis. De gemiddelde afname van de longfunctie (gemeten als expiratoir secondevolume (FEV1)) bij patiënten met CF is ~1 - 3% per jaar. Het functieverlies van de long met de leeftijd is de meest bepalende factor voor de prognose van patiënten met cystische fibrose. Daarnaast krijgen oudere CF patiënten veelal klachten van osteoporose, diabetes mellitus als gevolg van verlittekening van de pancreas (cystic fibrosis related diabetes), levercirrose en fertiliteitsstoornissen. Wanneer de aandoening in ernst toeneemt, kunnen hemoptoë (ophoesten van bloed) en onherstelbare schade aan de longfunctie optreden. De chlorideconcentratie in het zweet is bij patiënten met CF verhoogd door verminderde terugresorptie over de celmembranen van epitheelcellen in de zweetklier. Ook de concentratie van natrium is verhoogd. De zweetest is positief als de concentratie Cl of Na hoger is dan 60 mmol/l en de ratio Cl/Na > 1. In gezonde personen is de ratio Cl/Na altijd < 1. Bij milde vormen van CF kan de zweetest negatief zijn. Daarom is bij blijvende klachten vervolgonderzoek nuttig. Aangezien de test een screeningstest is, dienen positieve testuitslagen bevestigd te worden met DNA-onderzoek. (4)

1.3 Epidemiologie

De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting (NCFS) schat dat er in 2018 in Nederland circa 1.600 mensen waren met CF of CF-gerelateerde ziekte. (5) Op basis van de meest recente data (juni 2020) uit het register van de NCFS blijken er momenteel 921 patiënten met CF van 12 jaar en ouder te zijn met tenminste één F508del-mutatie.(6)

Van deze 921 patiënten zijn er 579 patiënten met een F/F mutatie en 159 met een F/MF mutatie (6). Daarnaast zijn er 152 CF patiënten met een niet-gekaracteriseerde of zeldzame mutatie. Op basis van de Nederlandse Regenboogstudie schatten klinisch experts dat circa 45% van deze 152 patiënten een MF mutatie heeft (7). Hierdoor komt het totaal aantal CF patiënten met een F/MF mutatie op $(159 + 152 \cdot 40\%) = 227$. In totaal komen er dus $(579 + 227) = 806$ CF patiënten in aanmerking voor ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor. Hiernaast zijn er 47 patiënten van 12 jaar en ouder met minimaal één F508del-mutatie die niet binnen de geregistreerde indicatie van van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in

combinatie met ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) vallen (6).

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in ELX/TEZ/IVA in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van ELX/TEZ/IVA ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

Alle CF patiënten worden op dit moment behandeld met standaard symptomatische behandeling. Onderdelen van deze symptomatische behandeling zijn: fysiotherapie met aandacht voor speciale ademhalingsstechnieken en conditietraining, calorierijke voeding met suppletie van vitaminen, zo nodig pancreatine, snelle behandeling met antibiotica bij luchtweginfecties en mucolytische therapie (8).

Patiënten met een F/F mutatie worden naast de standaard symptomatische behandeling behandeld met tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor (IVA) (Symkevi®/Kalydeco®) of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) (Orkambi®).

Patiënten met een heterozygote F508del mutatie met een minimale functie (F/MF) mutatie worden op dit moment alleen met standaard symptomatische behandeling behandeld. Er is voor deze patiëntengroep geen andere behandeling beschikbaar.

De behandeling met ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor zal worden toegevoegd aan de standaard symptomatische behandeling. Voor het restant van dit rapport zal met standaardbehandeling gerefereerd worden naar de behandeling met TEZ/IVA of LUM/IVA als aanvulling op de standaard symptomatische behandeling voor de homozygote F/F populatie en alleen de standaard symptomatische behandeling voor de heterozygote F/MF populatie."

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische (FE) analyse zijn de patiëntkenmerken gebaseerd op de klinische studies 102, 103 en 109 (9-12). Voor alle studies is het primaire eindpunt de verandering in longfunctie (PFEV1) vanaf de baseline. In het FE-model wordt onderscheid gemaakt tussen twee patiëntgroepen, namelijk CF patiënten met een homozygote F/F mutatie en patiënten met een heterozygote F/MF mutatie. De studies zijn op de volgende manier opgezet:

Voor de CF patiënten met een homozygote F508del mutatie:

- De 103 studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrum fase III studie die is uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van de ELX/TEZ/IVA aan te tonen bij CF patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie. In de klinische studie is een controlearm meegenomen: TEZ/IVA. Alle patiënten startten met een 4 weken durende run-in periode waarin ze TEZ/IVA toegediend kregen. Er werden in totaal 113 patiënten geïnccludeerd die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA (n=55) of met TEZ/IVA (n=52). Hierna volgde een follow-up van 4 weken (11).
- De 109 studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrum fase IIIb studie die is uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van de ELX/TEZ/IVA aan te tonen bij CF patiënten van 12 jaar en ouder met een F/F mutatie. In de klinische studie is een controlearm meegenomen: TEZ/IVA. Alle patiënten startten met een 4 weken durende run-in periode waarin ze TEZ/IVA toegediend kregen. Er werden in totaal 175 patiënten geïnccludeerd die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA (n=87) of met TEZ/IVA (n=88). Hierna volgde een follow-up van 24 weken (9).
- Daarnaast heeft de registratiehouder voor de homozygote F/F patiëntenpopulatie in het FE-model gebruik gemaakt van patiëntkenmerken van patiënten uit de klinische studies van tevacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor (EVOLVE, (13)) en lumacaftor/ivacaftor (TRANSPORT en TRAFFIC, (14)). Deze studies zijn door de registratiehouder gebruikt voor het creëren van de patiëntprofielen van de homozygote F/F populatie in het FE-model. De registratiehouder geeft aan dat hiervoor gekozen is aangezien de gekozen modelstructuur het noodzakelijk acht om te werken met behandel-naïeve patiëntprofielen. De specificaties hiervan zijn verder toegelicht in sectie 2.4. De patiëntkenmerken van patiënten in deze studies zijn te vinden in bijlage 1.

De belangrijkste patiëntkenmerken van homozygote F/F patiënten in de 103 en 109 studies, waarin ELX/TEZ/IVA vergeleken wordt met TEZ/IVA, staan beschreven in Tabel 1.

Tabel 1 Patiëntkenmerken van CF F/F patiënten bij behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie (9, 11)

	103 studie (4 weken follow-up)		109 studie (24 weken follow-up)	
	ELX/TEZ/IVA (n=55)	TEZ/IVA (n=52)	ELX/TEZ/IVA (n=87)	TEZ/IVA (n=88)
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	28,8 (11,5)	27,9 (10,8)	27,9 (11,8)	27,8 (11,0)
Vrouw (%)	31 (56)	28 (54)	43 (49)	45 (51)
Geografisch gebied (%)				
Noord-Amerika	34 (62%)	33 (63%)	-	-
Europa en Australië	21 (38)	19 (37)	-	-
Gemiddelde ppFEV1 (SD)	61,6 (15,4)	60,2 (14,4)	63,0 (16,7)	64,2 (15,1)
ppFEV1 subgroep (%)				
<40%	6 (11)	4 (8)	-	-
≥40 tot <70%	31 (56)	34 (65)	-	-
≥70 tot ≤90%	18 (33)	14 (27)	-	-
>90%	0	0	-	-
CFQ-R score (SD)	70,6 (16,2)	72,6 (17,9)	71,2 (19,6)	73, (17,6)
Zweetchloride, gemiddelde (SD), mmol/L	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)	89,8 (11,7)	89,0 (12,2)
Gebruik CFTR modulator tijdens screening (%)				
Ja	32 (58)	34 (65)	39 (45)	39 (44)
Nee	23 (42)	18 (35)	48 (55)	49 (56)

Voor de CF patiënten met een heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met een minimale CFTR functie is in het model de volgende studie als uitgangspunt genomen:

- De 102 studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrum fase III studie die is uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van de ELX/TEZ/IVA aan te tonen bij CF patiënten van 12 jaar en ouder met een F/MF mutatie. In de klinische studie is een controlearm meegenomen: placebo. Er werden in totaal 403 patiënten geïncludeerd die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA (n=200) of met placebo (n=203). De follow-upduur was 24 weken (12).

Op dit moment wordt een 96 week durende open-label extentiestudie uitgevoerd met de patiënten uit de 102 en 103 studie, deze studie wordt de 105 genoemd. (10) De resultaten van een interim analyse van deze studie is meenemen in twee scenarioanalyses.

De belangrijkste patiëntkenmerken van de heterozygote F/MF patiënten in de 102

studie staan beschreven in Tabel 2.

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij behandeling van CF F/MF patiënten met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met placebo (9)

	<i>ELX/TEZ/IVA (n=200)</i>	<i>Placebo (n=203)</i>
<i>Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)</i>	25,6 (9,7)	26,8 (11,3)
Vrouw (%)	96 (48)	98 (48,3)
<i>Geografisch gebied (%)</i>		
<i>Noord-Amerika</i>	118 (59,0)	120 (59,1)
<i>Europa en Australië</i>	82 (41,0)	83 (40,9)
Gemiddelde ppFEV1 (SD)	61,6 (15,0)	61,3 (15,5)
<i>ppFEV1 subgroep (%)</i>		
<40%	18 (9,0)	16 (7,9)
≥40 tot <70%	114 (57,0)	120 (59,1)
≥70 tot ≤90%	66 (33,0)	62 (30,5)
>90%	2 (1,0)	5 (2,5)
CFQ-R score (SD)	68,3 (16,9)	90,0 (17,8)
Body mass index (SD)	21,49 (3,07)	21,31 (3,14)

Om te kijken of de patiëntkarakteristieken gebruikt in het FE-model representatief zijn voor de Nederlandse CF F/F en F/MF patiënten, is door de registratiehouder een deel van de kenmerken van de in het model gebruikte patiëntprofielen vergeleken met gegevens uit het Nederlandse CF-register (zie Tabel 3). De Nederlandse prevalentie van F/F en F/MF mutaties wordt gebruikt om het gewogen gemiddelde te bepalen. Van de Nederlandse populatie met CF van 12 jaar en ouder binnen de geregistreerde indicatie heeft 70,5% een homozygote F/F mutatie en 29,5% een heterozygote F/MF mutatie. De gemiddelde leeftijd van de Nederlandse CF-populatie van 12 jaar of ouder is niet beschikbaar in de NCFS data, van de totale patiëntengroep is dit 24 jaar.^(5, 6) Uit deze vergelijking blijkt dat patiënten in de 102, 103 en 109 studies en de gemodelleerde populatie (voor de homozygote F/F groep gebaseerd op de EVOLVE, TRAFFIC en TRANSPORT studies) vergelijkbaar zijn. De gemodelleerde patiëntgroepen zijn verder beschreven in sectie 2.4 en bijlage 1). Voor de heterozygote F/MF groep is de gemodelleerde patiëntenpopulatie gebaseerd op de 102. De patiënten in de 102, 103, en 109 klinische studies alsmede de gemodelleerde patiëntenpopulatie in het FE-model lijkt sterk te verschillen van de Nederlandse CF-populatie in baseline weight-for-age/gewicht-per-leeftijd (WFA) Z-score en baseline percentage predicted FEV1 (ppFEV1). In een scenarioanalyse zijn alleen patiënten met een ppFEV1 ≥70% op baseline meegenomen in het model. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut een aanvullend scenario opgenomen waarin zoveel mogelijk is uitgegaan van de Nederlandse patiëntpopulatie. De registratiehouder geeft wel aan dat deze resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd omdat het model niet gebouwd is voor een dergelijke analyse.

Het Zorginstituut merkt op dat de gemodelleerde homozygote F/F patiëntenpopulatie in het model afwijkt van de Nederlandse homozygote F/F patiëntenpopulatie dat daadwerkelijk behandeld zal worden. In de praktijk zullen

deze patiënten behandeling met TEZ/IVA of LUM/IVA ontvangen alvorens te starten met ELX/TEZ/IVA, terwijl de registratiehouder in het model gebruik maakt van behandel-naïeve patiëntprofielen (gebaseerd op de EVOLVE, TRAFFIC en TRANSPORT studies). De registratiehouder geeft aan dat dit noodzakelijk is vanwege de modelstructuur (zie toelichting in sectie 2.7.1). Het Zorginstituut benoemt hierbij wel dat ondanks dat de karakteristieken van de gemodelleerde populatie niet goed overeen lijken te komen met de Nederlandse populatie, deze wel overeen lijken te komen met de karakteristieken van patiënten in de 102, 103 en 109 studies (zie Tabel 3).

Tabel 3 Vergelijking patiëntkenmerken

	<i>Nederlandse CF-populatie met een leeftijd ≥ 12 (5, 6)</i>	<i>Patiënten uit 102, 103 en 109 trial (9, 11, 12)</i>	<i>Gemodelleerde populatie</i>
% Verdeling F/F en F/MF mutatie binnen de geregistreerde indicatie	F/F: 70,5% F/MF: 29,5%		F/F: 70,5% F/MF: 29,5%
Gemiddelde leeftijd, jaren	Onbekend	Studie 103: 28.4 Studie 109: 27.8 Studie 102: 26.2	F/F: 25.9 F/MF: 26.2 Gewogen gemiddelde: 26.0
% vrouw	F/F: 43.7% F/MF: 49.1% Gewogen gemiddelde: 45.3%	Studie 103: 55.1% Studie 109: 50.3% Studie 102: 48.1%	F/F: 49.2% F/MF: 48.1% Gewogen gemiddelde: 48.9%
Gemiddelde ppFEV1	F/F: 72.3 F/MF: 70.9 Gewogen gemiddelde: 71.9	Studie 103: 60.9 Studie 109: 63.6 Studie 102: 61.4	F/F: 60.4 F/MF: 61.4 Gewogen gemiddelde: 60.7
Gemiddelde WFA	F/F: -0.30 F/MF: -0.39 Gewogen gemiddelde: -0.33	Studie 103: -0.45 Studie 109: niet gerapporteerd Studie 102: -0.39	F/F: -0.43 F/MF: -0.39 Gewogen gemiddelde: -0.42

In het model wordt aangenomen dat geen patiënten op de baseline CF-gerelateerde diabetes hebben. Hiernaast wordt de data uit de patiënten profielen van de klinische studies, waarin bijgehouden was welke patiënten CF-gerelateerde infecties bij zich droegen gebruikt. Dit is verder beschreven in sectie: 2.7.1 en sectie 2.8.1.

Discussiepunten bij patiëntenpopulatie:

-
- Het Zorginstituut merkt op dat de gemodelleerde homozygote F/F patiëntenpopulatie in het model afwijkt van de Nederlandse homozygote F/F patiëntenpopulatie dat daadwerkelijk behandeld zal worden. In de praktijk zullen deze patiënten behandeling met TEZ/IVA of LUM/IVA ontvangen alvorens te starten met ELX/TEZ/IVA, terwijl de registratiehouder in het model gebruik maakt van behandel-naïeve

patiëntprofielen (gebaseerd op de EVOLVE, TRAFFIC en TRANSPORT studies). De registratiehouder geeft aan dat dit noodzakelijk is vanwege de structuur van het model. De karakteristieken van de gemodelleerde populatie lijken echter wel overeen te komen met de karakteristieken van patiënten in de 102, 103 en 109 studies. Het Zorginstituut ziet dit als een limitatie van het model (zie sectie 2.7.1).

Conclusie bij patiëntenpopulatie:

Het Zorginstituut heeft een kritiekpunt met betrekking tot de gebruikte populatie in het FE-model.

2.2 **Interventie**

De interventie bestaat uit de behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®) in aanvulling op de standaard symptomatische behandeling. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor zijn beide orale geneesmiddelen en zijn beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten. De aanbevolen dosering is eenmaal daags twee tabletten elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in de ochtend, gevolgd door één tablet ivacaftor (Kalydeco®) in de avond.(1) In principe worden patiënten chronisch behandeld.

2.3 **Vergelijkende behandeling**

De huidige standaard symptomatische behandeling is gericht op het onder controle houden van de symptomen, het behouden van de longfunctie en het proberen om complicaties (zoals infecties) te voorkomen. De behandeling bestaat uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzym-suppletie-therapie). Verder worden kracht- en cardio-training aangeraden, en vaccinatie tegen influenza, hepatitis A/B, pneumokokken en Haemophilus Influenzae type B. Mogelijke gevolgen van CF op langere termijn, zoals diabetes mellitus en een afname van mineraaldichtheid, moeten gescreend en behandeld worden. Bij patiënten met een FEV1 lager dan 30% kan de mogelijkheid van een longtransplantatie overwogen worden. (4) In alle CF patiënten wordt deze standaard symptomatische behandeling toegepast.

In de economische evaluatie is voor de patiënten met een homozygote F508del mutatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor. Daarnaast wordt bij deze patiëntenpopulatie lumacaftor/ivacaftor als standaardbehandeling gebruikt. Bij zowel ELX/TEZ/IVA als TEZ/IVA en LUM/IVA wordt ook standaard symptomatische behandeling toegepast. In een eerdere beoordeling van het Zorginstituut is gelijke therapeutische waarde voor TEZ/IVA en LUM/IVA geconcludeerd voor patiënten met een homozygote F508del mutatie. Hierom wordt er uitgegaan van een gelijke effectiviteit van beide middelen. Om deze reden wordt alleen met TEZ/IVA vergeleken. (15)

Voor de patiënten met een heterozygote F508del mutatie met een minimale functie mutatie is op dit moment geen andere behandeling beschikbaar dan vergelijkende behandeling: standaard symptomatische behandeling.

Vanwege het verschil in standaard behandeling tussen de patiënten met een homozygote F508del mutatie en de heterozygote F508del mutatie met een minimale functie mutatie kiest het Zorginstituut er voor om de afzonderlijke effecten, kosten en kosteneffectiviteit van dan de patiëntengroepen te weergeven. De registratiehouder presenteert tevens een gewogen gemiddelde voor de gehele

indicatie van ELX/TEZ/IVA. Uit data van de Nederlandse Stichting Cystische Fibrose blijkt dat van de patiënten die in aanmerking voor ELX/TEZ/IVA 70,5% een F/F mutatie heeft en 29,5% een F/MF mutatie heeft.

Het gewogen gemiddelde voor de gehele patiëntgroep dat in aanmerking komt voor ELX/TEZ/IVA wordt vergeleken met 'standaardbehandeling', wat een combinatie is van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor voor de F/F patiënten en standaard symptomatische behandeling voor de F/MF patiënten.

2.4

Klinische uitkomsten

In het model worden de klinische effecten van ELX/TEZ/IVA in aanvulling op de standaard symptomatische behandeling ten opzichte van alleen de standaardbehandeling gemeten op de relatieve en absolute verandering in ppFEV1, de veranderingen in het aantal pulmonale exacerbaties (PEX), en veranderingen in WFA z-score ten opzichte van baseline. Tevens wordt er gekeken naar het aantal patiënten dat stopt met de behandeling en de therapietrouw, CF-gerelateerde infecties, bijwerkingen als gevolg van de behandeling, de incidentie van CF-gerelateerde diabetes, en de kans op en overleving na longtransplantatie.

De klinische uitkomsten die zijn gebruikt in het model zijn gebaseerd op de 102, 103 en 109 klinische studies. De klinische uitkomsten gebaseerd op de 102 studie (voor de heterozygote F/MF populatie) worden direct in het model gebruikt. De klinische uitkomsten van de 103 worden gezien de beperkte follow-up duur van 4 weken niet gebruikt in het model. Volgens de registratiehouder is het verder niet mogelijk om direct de resultaten uit de 109 studie te gebruiken in het model. (9, 11, 12) De registratiehouder geeft aan dat vanwege de modelstructuur het alleen mogelijk is om ELX/TEZ/IVA te vergelijken met de standaard symptomatische zorg. In andere woorden, voor het correct kunnen runnen van het model dienen patiëntprofielen aan de start van de studie behandel naïef te zijn. Dit is verder beschreven in sectie 2.7.1.

Om deze reden is er een indirect treatment comparison (ITC) uitgevoerd door de registratiehouder waarin ELX/TEZ/IVA bij CF F/F patiënten wordt vergeleken met placebo. Dit is gedaan op basis van de 109 studie waarin ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA vergeleken werden en de EVOLVE studie waarin TEZ/IVA vergeleken is met standaard symptomatische behandeling. Zoals eerder aangegeven gaat het Zorginstituut op basis van een eerdere beoordeling uit van gelijke therapeutische waarde van TEZ/IVA en LUM/IVA en is de effectiviteit in het model tussen beide therapieën gelijk gezet.

In de ITC worden alle primaire eindpunten van de studies meegenomen en worden de uitkomsten van de 109 studie, via de uitkomsten van de EVOLVE studie, via de Bucher's methode, welke in bijlage 1 is uitgelegd, vergeleken met placebo. Hiervoor zijn de studieresultaten van de 109 en EVOLVE studie samen gebruikt om het FE-model te vullen. De resultaten uit de ITC zijn weergegeven in tabel 4. De patiënten karakteristieken en studieontwerp van de 109, EVOLVE studies gebruikt in de ITC zijn weergegeven in bijlage 1. (16)

Tabel 4: Effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor

	CF F/F patiënten			CF F/MF patiënten
<i>Eindpunt</i>	<i>Studie 109 (9), ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA (n = 175) (95% BHI), p</i>	<i>EVOLVE (13), TEZ/IVA vs. placebo (n=504) (95% BHI), p</i>	<i>Indirect treatment comparison (16), ELX/TEZ/IVA vs. placebo (95% BHI), p</i>	<i>studie 102 (12), ELX/TEZ/IVA vs. placebo</i>
<i>Absolute verandering in ppFEV1 vanaf baseline op 24 weken.</i>	10,2 (8,2, 12,1) < 0,0001	3,9 (3,1, 4,8) < 0,0001	14,1 (11,9, 16,2) < 0,0001	14,3 (12,7, 15,8) < 0,001
<i>Absolute verandering in zweetchloride vanaf baseline op 24 weken.</i>	-42,9 (-46,3, -39,5) < 0,0001	-10,1 (-11,4, -8,8) < 0,0001	-53,0 (-56,6, -49,4) < 0,0001	-41,8 (-44,4, -39,3) < 0,001
<i>Absolute verandering in BMI vanaf baseline op 24 weken.</i>	1,44 (1,07, 1,82) < 0,0001	0,06 (-0,08, 0,19) 0,4055	1,50 (1,11, 1,89) < 0,0001	1,04 (0,85, 1,23) < 0,001
<i>Absolute verandering in WFA vanaf baseline op 24 weken.</i>	0,40 (0,31, 0,49) < 0,0001	0,01 (-0,03, 0,05) 0,6730	0,41 (0,31, 0,51) < 0,0001	Niet gerapporteerd
<i>Absolute verandering in CFQ-R RD score, punten</i>	15,9 (11,7, 20,1) < 0,0001	5,1 (3,2, 7,0) Statistische toets niet gerapporteerd.	Niet gerapporteerd	20,1 (16,9, 23,2) < 0,001

De verschillende overige klinische inputgegevens die door de registratiehouder zijn gebruikt in het FE-model zijn beschreven in sectie 2.8.

2.5 Tijdschhorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdschhorizon, overeenkomend met 100 jaar.

2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van alleen de standaardbehandeling aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

De registratiehouder heeft een patient-level state transition model gebruikt om de klinische uitkomsten, kwaliteit van leven en kosten van ELX/TEZ/IVA als aanvulling op de standaard symptomatische behandeling ten opzichte van de standaardbehandeling te schatten. Volgens de registratiehouder heeft een patient-level simulatie een aantal voordelen bij CF, omdat het mogelijk is om zowel de heterogeniteit in ziektekenmerken tussen patiënten, tijdsafhankelijke patiëntkenmerken, en behandel-effecten die de overleving beïnvloeden mee te nemen.

De registratiehouder geeft aan dat het voor de homozygote F/F patiëntenpopulatie niet mogelijk was om patiëntprofielen uit de 103 en 109 studies, waarin ELX/TEZ/IVA onderzocht is, mee te nemen in het model. Dit zou niet mogelijk zijn omdat het voor het kunnen runnen van het FE-model noodzakelijk is dat de patiëntprofielen aan de start van het model behandel-naïef zijn. De registratiehouder geeft aan dat, om de baseline mortaliteit van patiënten in het model te kunnen berekenen, er alleen data van cohorten van CF patiënten met voldoende overleden patiënten gebruikt kan worden (voor specificaties zie sectie 2.8.1). Ten tijde van het opstellen van dit FE-model is er alleen data van patiëntcohorten beschikbaar waarbij nog geen CFTR-modulerende therapie beschikbaar was (behandel-naïeve patiënten). Om deze reden dienen alle patiëntprofielen aan de start van de studie behandel-naïef te zijn volgens de registratiehouder. Aangezien niet alle patiënten in de 103 en 109 klinische studies behandel-naïef zijn (sommige patiënten hadden al een behandeling met TEZ/IVA of LUM/IVA ontvangen voor de start van de studie) is deze studie niet meegenomen voor het creëren van de patiëntprofielen van de homozygote F/F populatie in het model. Voor de F/F populatie wordt in het model data van 1.600 individuele patiënten waarvan de ppFEV1 data op baseline beschikbaar waren uit de volgende fase III klinische studies gebruikt: TRAFFIC en TRANSPORT, de hoofdstudies van lumacaftor/ivacaftor en de EVOLVE studie waarin tezacaftor/ivacaftor in is onderzocht. Deze groep van 1.600 patiënten wordt daarna drie maal exact gekopieerd (in figuur 1 'clone patients') waardoor er drie compleet identieke groepen van 1.600 patiënten zijn. In het model krijgt daarna een groep ELX/TEZ/IVA, een groep TEZ/IVA, beide naast de huidige standaard symptomatische behandeling. Hiernaast is een groep met alleen standaard symptomatische behandeling gemodelleerd, deze groep heeft voor de Nederlandse klinische praktijk weinig betekenis omdat alle patiënten of TEZ/IVA of LUM/IVA

gebruiken.

De F/F patiënten zijn aan de start van het model behandel-naïef. Om deze reden is de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA in het model, zoals in sectie 2.4 beschreven, gebaseerd op een indirecte vergelijking met placebo op basis van de ITC.

Voor de CF patiënten met een heterozygote F/MF mutatie wordt in het model data van de 403 individuele patiënten waarvan de ppFEV1 data op baseline beschikbaar waren uit de 102 studie gebruikt. Deze patiënten worden op dezelfde manier gekopieerd als de F/F patiënten. Hierbij krijgt een groep in het model ELX/TEZ/IVA in aanvulling op de standaard symptomatische behandeling en een groep alleen standaard symptomatische behandeling. Elke patiënt gaat daarna door het model door middel van Monte Carlo simulatie. Voor het berekenen van de resultaten is dit proces voor de base-case analyse zes keer herhaald. De registratiehouder geeft aan dat hiervoor is gekozen om ervoor te zorgen dat de eindresultaten stabiel zijn en niet bovenmatig zijn beïnvloed door stochastische variatie. Er mist argumentatie waarom voor de zes keer en niet een hoger aantal is gekozen. Deze microsimulatie is alleen gebruikt om de veranderingen in patiëntkarakteristieken en overleving te bepalen. De kosten en utiliteiten zijn per cohort (op basis van ppFEV1 en gebruik van CFTR-modulatoren) bepaald. In de probabilistische gevoeligheidsanalyse is bovenstaande procedure 1.000 keer herhaald om de invloed van de random variatie in parameterwaarden te beoordelen.

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. De klinische parameters die worden bijgehouden in het model zijn ppFEV1, de kans op en het aantal pulmonaire exacerbaties, incidentie van diabetes, infecties en de WFA z-score. Daarnaast wordt ook in elke cyclus de leeftijd en kans op longtransplantatie, bijwerkingen en het stoppen met de behandeling bijgehouden.

Figuur 1: Modelstructuur van het patiënt-level state transition model voor ELX/TEZ/IVA bij CF F/F en F/MF patiënten.

Het ziekteprogressie model dat achter het economische model zit houdt negen patiëntkarakteristieken bij waarvan bekend is dat ze de overleving bij CF voorspellen. Dit ziekteprogressie model is gebaseerd op een studie van Liou et al. uit 2001, waarbij data van 27.849 patiënten uit het Amerikaanse CF register is gebruikt om deze patiëntkarakteristieken te identificeren.(17) In een recentere publicatie (2020) is het model, door middel van een logistisch regressie model geüpdatete met cohorten tot en met 2016 (18). Hiernaast is door de registratiehouder ook een scenarioanalyse toegevoegd waarbij de coëfficiënten van het cohort van 2011-2016 gebruikt zijn. In het model van Liou et al. worden de

volgende factoren meegenomen: ppFEV1, pulmonale exacerbaties, WFA z-score, pancreasinsufficiëntie, diabetes, besmetting met *Burkholderia cepacia* (Bc) en/of *Staphylococcus aureus* (Sa), leeftijd en geslacht. Deze patiëntkarakteristieken en klinische karakteristieken worden gedurende elke cyclus bijgewerkt. Voor de karakteristieken geslacht, pancreasinsufficiëntie en besmetting met Bc en/of Sa wordt aangenomen dat deze onveranderd blijven gedurende de tijd. Deze karakteristieken zijn op basis van de patiëntprofielen uit de klinische studies bepaald. De CF-gerelateerde diabetes status wordt bij elke cyclus geüpdatet volgens de incidentie gespecificeerd in sectie 2.8.1. Er wordt aangenomen dat het gebruik van een CFTR-modulator hier geen invloed op heeft. Daarnaast wordt ook de individuele sterftkans op basis van de individuele karakteristieken bepaald en bijgewerkt in iedere cyclus. Op basis van de klinische studies wordt verwacht dat de ELX/TEZ/IVA invloed heeft op de factoren ppFEV1, WFA z-score, en het risico op PEx. Deze factoren beïnvloeden dan weer het risico op overleving, kwaliteit van leven en kosten. De klinische expert geeft aan dat *Burkholderia cepacia* infecties in de Nederlandse praktijk niet vaak voorkomen. In een scenarioanalyse is de coëfficiënt hiervan op 0 gezet.

In het FE-model worden bovengenoemde patiëntkarakteristieken gebruikt als voorspeller van de individuele sterftkans van de gesimuleerde patiënten. Deze individuele sterftkans is berekend door leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte van de algemene CF populatie aan te passen aan de individuele patiëntkarakteristieken. De leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte voor CF patiënten is bepaald met behulp van de hazards die zijn afgeleid van het Britse CF register uit 2008 (19). Hiervoor is gekozen omdat er volgens de aanvrager geen Nederlandse overlevingsdata beschikbaar is.

Voor het bepalen van de individuele sterftkans van patiënten aan de start van het model is de leeftijdsspecifieke achtergrond sterfte van de algemene Britse CF populatie gebruikt. Dit wijkt af van eerdere beoordelingen van het Zorginstituut waarin de leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte van de algemene Britse populatie werd vertaald naar mortaliteit van individuele patiënten in het model op basis van de negen patiëntkenmerken op basis van het Cox proportional hazard (CPH) model afkomstig van Liou et al. studie (17). De registratiehouder geeft als reden voor deze alternatieve methode aan dat hiermee een betere fit bereikt wordt in vergelijking met de daadwerkelijke mortaliteit, wat gevalideerd is door het FE-model van ivacaftor (welke vergelijkbaar is met het huidige FE-model) te vergelijken met de 5 jaars overlevingsdata uit de 5-jaars ivacaftor studie van Volkova et al. (20, 21) Deze studie heeft de impact van ivacaftor (Kalydeco®) op ziekteprogressie vergeleken met de standaard symptomatische behandeling op basis van Amerikaanse register data over een periode van 5 jaar, en Britse register data over een periode van 4 jaar. Deze studie laat zien dat patiënten een beter behoud van longfunctie hebben met ivacaftor in vergelijking met de standaard symptomatische behandeling.(21) Echter laat deze studie ook zien dat de daling in ppFEV1 ("rate of decline") in het laatste jaar van de studie (2015-2016) voor patiënten die behandeling met ivacaftor ontvangen parallel lijkt te lopen aan patiënten met alleen de standaard symptomatische behandeling. In deze studie gaat het om CF patiënten met klasse III gating mutaties. Het is onzeker in hoeverre deze resultaten representatief zijn voor de homozygote F/F populatie en heterozygote F/MF populatie. Voor opvolgende cycli is het model van Liou et al. wel gebruikt om de hazard van de individuele patiënt bij te werken op basis van veranderingen in de relevante klinische karakteristieken van die patiënt ten opzichte van de vorige cyclus.

Voor event-gerelateerde parameters (zoals het wel of niet hebben of ontwikkelen

van diabetes, exacerbaties, stoppen met de behandeling, longtransplantatie, bijwerkingen en sterfte) worden in het model willekeurige getallen gebruikt om te bepalen hoeveel events plaatsvinden. Voor elke potentiële beslissing die het model maakt voor een individuele patiënt wordt aan het begin van elke simulatie een willekeurig getal (r) getrokken. Het model vergelijkt dan de kans op een event (p), op basis van inputparameters, met het willekeurige getal (r). Als r kleiner is dan p zal het event plaatsvinden. Voor binaire event (zoals sterfte) is uitgegaan van een uniforme verdeling, voor event rates (zoals kans op PEx, kans op bijwerkingen) is uitgegaan van een Poisson verdeling.

Uit het model komen gemiddelde levensjaren, QALYs en kosten. Daarnaast laat het model ICERs en andere klinische uitkomsten zien zoals mediane overleving, gemiddelde tijd in ppFEV1 categorieën, cumulatieve verandering in ppFEV1, aantal pulmonale exacerbaties (levenslang en jaarlijks), ontvangen van longtransplantatie en gemiddelde tijd tot een longtransplantatie.

- 2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*
De cyclusduur in het model is vier weken voor de eerste twee jaar en daarna is de cyclusduur één jaar. In het model is aangegeven dat het maximum aantal cycli 124 bedraagt wat neerkomt op maximaal 100 jaar.
- 2.7.3 *Perspectief*
Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De evaluatie is vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd.
- 2.7.4 *Discontering*
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

Discussie economisch model:

Het Zorginstituut vindt het een gemiste kans dat voor de F/F populatie niet de patiënten uit de 103 studie, die beter vergelijkbaar zijn met Nederlandse patiënten, zijn gebruikt. De Nederlandse F/F populatie dat in aanmerking komt voor ELX/TEZ/IVA zal namelijk niet behandeld zijn. Het Zorginstituut heeft dit punt eerder voorgelegd aan de registratiehouder, welke aangaf dat de modelstructuur dit niet toe laat. Het Zorginstituut wil wel benadrukken dat dit resulteert in extra onzekerheid over de externe validatie van het model. Hierdoor is het mogelijk dat de gepresenteerde kosteneffectiviteit van de F/F populatie een onder of overschatting is.

Conclusie:

De gekozen modelstructuur, gebaseerd op de studie van Liou et al. (2001) komt overeen met voorgaande beoordelingen van het Zorginstituut bij hetzelfde ziektebeeld. Het Zorginstituut heeft een kritiekpunt op de modelstructuur.

2.8 Inputgegevens

- 2.8.1 *Effectiviteit*
Mortaliteit/algehele overleving
De doelpopulatie in het model zijn patiënten ouder dan 12 jaar met een CF diagnose die een homozygote F508del mutatie of een heterozygote F508del mutatie plus een

minimale functie mutatie hebben. In sectie 2.7.1 is beschreven op welke manier de baseline mortaliteit is bepaald.

Gezien de relatief korte duur van de Nederlandse CF Registratie (sinds 2008) en het relatief lage aantal sterfgevallen per jaar (10-20) is het volgens de registratiehouder niet mogelijk om betrouwbare overlevingscijfers uit het Nederlandse CF-register te verkrijgen. De NCFS heeft dit tijdens een eerdere, vergelijkbare beoordeling aan het Zorginstituut bevestigd. De registratiehouder geeft aan dat er wel overlevingsdata uit het Verenigd Koninkrijk (VK) en uit Ierland beschikbaar zijn. In Tabel 5 is een vergelijking gemaakt van het CF-register uit het VK, Ierland en Nederland.

Tabel 5:
Vergelijking van CF-overlevingsdata uit het Nederlandse, Ierse en Britse register.

	<i>Nederlands register (5)</i>	<i>Iers register (22, 23)</i>	<i>Brits register (19, 24)</i>
Homozygote F508del-CFTR mutatie	54,9%	56,5%	54,3%
Heterozygote F508del-CFTR mutatie	35,0%	34,7%	37,7%
Verwachte overleving – leeftijd 10 jaar	NB	±93%	±99%
Verwachte overleving – leeftijd 20 jaar	NB	±83%	±94%
Verwachte mediane overleving	NB	39,9 jaar	40,8 jaar

NB = niet beschikbaar

Op basis van tabel 5 lijkt het Iers register iets beter over te komen met het Nederlandse register dan het Britse register. Echter geeft de registratiehouder aan dat, ondanks dat de mediane overleving vergelijkbaar is, de overleving in de groep tot 20 jaar oud slechts 83% is, wat als onrealistisch laag wordt gezien door de registratiehouder en klinisch expert. Het Britse register heeft een door de registratiehouder en klinisch expert meer realistisch geachte overleving van patiënten tot 20 jaar van 94%. De Ierse data is in een scenarioanalyse gebruikt.

Complete overlevingsdata zijn niet beschikbaar in het jaarverslag van het Britse CF-register, maar er zijn wel statistische distributies gemaakt op basis van de geobserveerde data en toekomstige overleving is geschat door de overlevingscurves te extrapoleren. De overlevingsanalyse is gebaseerd op de overleving van 6.082 patiënten uit de 5 geboortecohorten van 1980-2008. Voor het digitaliseren van de gepubliceerde curves is het programma Engauge Digitizer gebruikt. Met de KM curves zijn op basis van de gedigitaliseerde curves gesimuleerde patiënt-level data gegenereerd. Verschillende parametrische verdelingen zijn daarna getest en de fit is beoordeeld op basis van de statistische fit, of de fit op het oog plausibel was ten opzichte van de KM curves en of de geschatte overleving klinisch plausibel was. (25, 26) De gecombineerde data van de geboorte cohorten van 1985-2008 is gebruikt omdat deze het beste aansluit bij de verwachte mediane overleving. In Tabel 6 staan de geschatte mediane overleving en fit statistieken (AIC/BIC) voor elke distributie. Uit de tabel komt naar voren dat Weibull de beste schatting geeft (met de beste statistische fit), met een mediane overleving geschat op 40,8 jaar. De Gompertz geeft eveneens de beste statistische fit, de overleving is hier echter onrealistisch laag volgens de registratiehouder en klinisch expert. In een scenario is deze overlevingscurve wel meegenomen. De Weibull is dan ook gebruikt in de base-case analyse. In figuur 2 staan alle overlevingscurves met de relevante KM curve weergegeven.

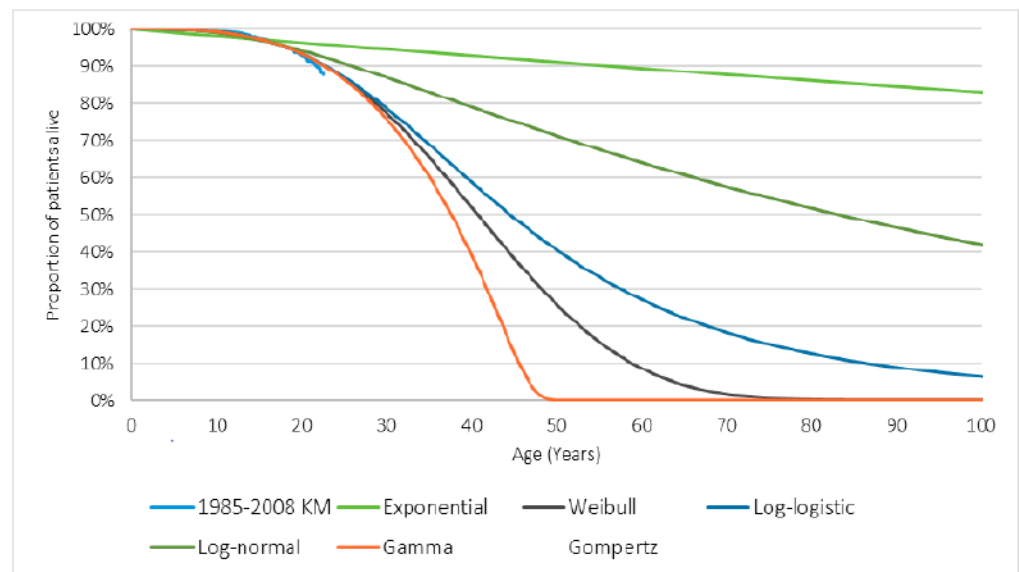
Tabel 6: Mediane schatting en fit statistiek voor de 1985-2004 geboortecohorten

	Voorspelde mediane overleving (jaren)	Voorspelde overleving 90 ^e percentiel	AIC* ^a	BIC* ^b
Weibull	40,8	58,9	702,6	715,6
Gompertz	30,6	35,9	702,6	715,6
Gegeneraliseerde gamma	37,7	45,5	703,8	723,3
Log-normal	83,3	266,0	741,0	753,9
Log-logistic	44,6	86,5	703,5	716,4
Exponential	372,7	1.238,0	850,5	857,0

* Een lagere waarde duidt op een betere fit

^a Akaike Information Criterion

^b Bayesian Information Criterion



Figuur 2: Kaplan-Meier curve en parametrische fits met het VK CF-register (alle genotypen, geboortecohorten 1985-2008). (24)

Aan de start van het model wordt de overlevingsschatting van de Britse CF-populatie gebruikt. Hierna wordt per cyclus, op basis van de voorspellende patiëntkarakteristieken uit het CPH-model van Liou et al. de individuele overleving voorspeld. Dit is uitgebreider beschreven in sectie 2.7.1.

ppFEV1

De behandeling met ELX/TEZ/IVA liet in de 109 studie een positief effect zien op ppFEV1 door het afremmen van het verslechteren van de longfunctie(10). Gezien de beperkte follow-up van 4 weken wordt de 103 studie hierin niet meegenomen. In het model is voor de eerste 24 weken aangenomen dat de ppFEV1 van de gesimuleerde F/F patiënt die behandeld wordt met de ELX/TEZ/IVA toeneemt met

14,1 procentpunten vergeleken met placebo. Deze gegevens komen uit de ITC en dit is berekend via de Butcher's methode door ELX/TEZ/IVA met placebo te vergelijken via TEZ/IVA. In de 102 studie verbeterde de ppFEV1 met 14,3 procentpunten voor patiënten met een F/MF mutatie vergeleken met placebo.

Voor de F/F patiënten die TEZ/IVA ontvangen, oftewel de vergelijkende arm, is aangenomen (op basis van gegevens uit de EVOLVE studie) dat de ppFEV1 van de gesimuleerde patiënt in de eerste 24 weken met 3,9 procentpunten verbeterd. Zoals eerder benoemd wordt uitgegaan van een gelijke effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA op basis van een eerdere beoordeling van het Zorginstituut waarin gelijke therapeutische waarde is geconcludeerd. (15) Voor de F/MF patiënten die alleen de standaard symptomatische behandeling ontvangen is aangenomen (op basis van gegevens uit de 102 studie) dat de ppFEV1 van de gesimuleerde patiënt in de eerste 24 weken niet verandert.

In een ongepubliceerde interim analyse van de 105 studie blijkt dat het effect van ELX/TEZ/IVA behouden blijft gedurende minstens 40 weken voor F/F patiënten en 48 weken voor F/MF patiënten.(27)

In het model wordt aangenomen dat na 24 weken de longfunctie in beide groepen weer afneemt. Een overzicht van de (jaarlijkse) afname in longfunctie zoals gebruikt in het model is te zien in tabel 7. De gegevens over de leeftijdsafhankelijke afname in longfunctie bij de patiëntengroep met alleen de standaard symptomatische behandeling is gebaseerd op een observationele studie van Britse CF patiënten (F/F populatie).(28) Op basis van deze studie is de jaarlijkse afname in ppFEV1 geschat voor patiënten die alleen de standaard symptomatische behandeling krijgen, afhankelijk van leeftijd. Volgens een Nederlandse klinisch expert is de geschatte jaarlijkse afname in ppFEV1 in deze studie representatief voor de Nederlandse CF F/F en F/MF populatie.

Na de trial periode van 24 weken is er een procentuele reductie toegepast op deze geschatte jaarlijkse afname in ppFEV1 om het lange termijn effect van ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA mee te nemen. Deze procentuele reductie is gebaseerd op een post-hoc analyse van gegevens uit de 110/EXTEND studie.(29) Dit percentage is berekend op basis van CF patiënten met een homozygote F508del mutatie die behandeling met de TEZ/IVA ontvingen, eerder behandeld in de 106/EVOLVE studie. (13, 29) De jaarlijkse verandering in ppFEV1 van deze patiënten wordt vergeleken met de historische cohort van de Amerikaanse CF F/F patiënten.(29, 30) Uit deze post-hoc analyse blijkt dat de jaarlijkse afname in ppFEV1 voor de patiënten die behandeld worden met de TEZ/IVA 61,5% lager is dan de jaarlijkse afname in ppFEV1 voor het historische cohort. (29) Omdat voor ELX/TEZ/IVA geen vergelijkbare lange termijn gegevens beschikbaar zijn wordt aangenomen dat de vermindering van de jaarlijkse afname in ppFEV1 gelijk is aan TEZ/IVA. Deze 61,5% verminderde afname in de ppFEV1 wordt in het model ook toegepast op F/MF patiënten die ELX/TEZ/IVA ontvangen. Er zijn echter geen data om dit te ondersteunen. In het model wordt aangenomen dat de jaarlijkse ppFEV1 daling constant 61,5%, minder is dan standaard symptomatische behandeling bij behandeling met zowel TEZ/IVA als ELX/TEZ/IVA. Het is echter onzeker in hoeverre dit behandelings effect op de lange termijn (na 40 weken voor F/F en 48 voor F/MF) behouden blijft. Op verzoek van het Zorginstituut is een scenario geïncorporeerd waarin een relatief lagere reductie van de ppFEV1 wordt aangenomen van 47,1% in plaats van 61,5%. Dit is op basis van de 3 jaar durende studie van Sawicki et al (31).

Als argumentatie voor een behoud van het behandelings effect van TEZ/IVA en daarmee ELX/TEZ/IVA op ppFEV1 na 40/48 weken, verwijst de registratiehouder naar een,

eerder in deze beoordeling beschreven studie van Volkova et al. (2020).(21)

Tabel 7 geeft een samenvatting van de leeftijdsafhankelijke jaarlijkse verandering in ppFEV1 voor de standaard symptotomatische behandeling en ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA zoals toegepast in het model (base-case).

Tabel 7: Effectiviteit van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vergeleken met tezacaftor/ivacaftor

Leeftijd	Standaard symptotomatische behandeling (30)	ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA *
6-8 jaar	-1,32%	-0,81%
9-12 jaar	-1,32%	-0,81%
13-17 jaar	-2,37%	-1,46%
18-24 jaar	-2,52%	-1,55%
≥25 jaar	-1,83%	-1,13%

* Berekening jaarlijkse afname elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor: jaarlijkse afname standaard symptotomatische behandeling x (1 – behandel-effect tezacaftor/ivacaftor combinatietherapie)

Pulmonale exacerbaties

In het model zijn alleen pulmonale exacerbaties meegenomen waarbij intraveneuze (IV) antibiotica en/of ziekenhuisopname nodig is. Om het aantal pulmonale exacerbaties (PEX) te berekenen voor patiënten die alleen de standaard symptotomatische behandeling krijgen is een leeftijdsafhankelijke vergelijking toegepast die de ppFEV1 als voorspeller van het verwachte aantal exacerbaties gebruikt. Dit is berekend met onderstaande formule:(32, 33)

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

Voor de patiënten onder de 18 jaar is de a 8,594 en de b 0,035 en voor patiënten ouder dan 18 jaar is de a 3,789 en de b 0,026.(33) Deze vergelijking is gebruikt voor elke cyclus.

De registratiehouder geeft aan dat CFTR-modulatoren (ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA) zowel de ppFEV1 als het aantal PEX per jaar positief beïnvloedden. Omdat beide niet compleet onafhankelijk van elkaar zijn is een 'kalibratie techniek' toegepast. Hierin is het aantal PEX per jaar zo gekalibreerd dat deze via een correctie gelijk is aan het aantal PEX per jaar wat gevonden is in de registratie studie.

CF F/F en F/MF patiënten die elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor gebruiken

In de 109 en 103 studies is geen PEX rate meegenomen, om deze reden wordt voor zowel de CF F/F als F/MF de PEX rate uit de 102 studie gebruikt. Hieruit komen voor CF F/F patiënten op ELX/TEZ/IVA de volgende gekalibreerde PEX event rate: 0,31. De ongekalibreerde PEX event rate was: 0,22. Deze gekalibreerde PEX event rate staat gelijk aan een 69% reductie van het verwachte exacerbaties vergeleken met wat verwacht is op basis bovenstaande formule op basis van leeftijd en ppFEV1. Dit is gebaseerd op de 102 studie waarin F/MF patiënten werden onderzocht.

CF F/F patiënten die tezacaftor/ivacaftor gebruiken

Voor de CF F/F patiënten is de EVOLVE studie als basis gebruikt voor het aantal PEX

per jaar. Hieruit komt de volgende gekalibreerde PEx event rate: 0,58. De gekalibreerde PEx event rate was: 0,44.

Van de reductie in het aantal PEx is aangenomen dat deze levenslang aanhoud bij patiënten die ELX/TEZ/IVA of TEZ/IVA gebruiken.

CF F/MF patiënten die alleen standaard symptomatische zorg ontvangen

De CF F/MF patiënten die alleen standaard symptomatische zorg ontvangen is de standaard bovenstaande formule gebruikt om het aantal PEx per jaar bepalen. Dan is de PEx event rate dus: 1,00.

Deze effecten zijn alleen op de korte termijn bepaald en voor langere termijn is hier nog geen zekerheid over. De registratiehouder geeft aan dat eerste bewijzen voor langere termijn afname van exacerbaties beschikbaar zijn (34). Het Zorginstituut kan dit echter niet overnemen omdat in de gerefereerde studie onder andere het aantal en percentage patiënten wat ELX/TEZ/IVA gebruikt ontbreekt en een statistische analyse ontbreekt.

WFA z-score

CF F/F patiënten

Een absolute verbetering in WFA-z score van 0,41 is toegepast in week 24 voor alle CF F/F patiënten die behandeld worden met ELX/TEZ/IVA vergeleken met placebo, gebaseerd op de verbetering zoals gezien in de ITC op basis van de 109 en EVOLVE studie. (16)

CF F/MF patiënten

Voor de CF F/MF patiënten is een absolute verbetering in de WFA-za score van 0,30 gemeten op week 24 in de 102 studie, welke is gebruikt in het model (12). In het model is aangenomen dat de WFA z-score niet veranderd voor patiënten die alleen de standaard symptomatische behandeling ontvangen.

Het is voor beide groepen daarnaast aangenomen dat WFA z-scores onveranderd blijven gedurende de looptijd van het model.

Stoppen met behandeling

CF F/F patiënten

In het model is een jaarlijkse kans van 0,025 per patiënt-jaar meegenomen voor het stoppen met de ELX/TEZ/IVA in de eerste 24 weken, gebaseerd op de 109 studie.(9) Vanwege het gebrek aan lange termijn data is aangenomen dat het aantal patiënten wat na de eerste 24 weken stopt constant blijft voor de opvolgende 96 weken (hiermee in totaal 120 weken).

Patiënten die TEZ/IVA gebruiken hebben in het model gedurende de eerste 24 weken een jaarlijkse kans van 0,143 om te stoppen op basis van de EVOLVE studie. (13) In de 96 weken hierna is deze kans 0,069, dit is gebaseerd op de extensie studie van de EVOLVE studie (EXTEND). (29)

Daarbij is in het model de aanname gedaan dat de patiënt na 120 weken alleen stopt met de behandeling als deze een longtransplantatie krijgt of sterft, maar niet vanwege bijwerkingen. In het model is aangenomen dat het behandelings-effect van de ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA hetzelfde is voor patiënten die stoppen met behandeling in de eerste 120 weken ten opzichte van de patiënten die doorgaan met de behandeling in de eerste 120 weken. Dit omdat de schatting van het behandelings-effect gedurende de studieperiode gebaseerd is op de intention-to-treat analyse. Als een patiënt stopt met de ELX/TEZ/IVA of TEZ/IVA na 120 weken is aangenomen dat de

jaarlijkse afname in ppFEV1 gelijk is aan dat van patiënten die alleen de standaard symptomatische behandeling ontvangen.

CF F/MF patiënten

In het model is een jaarlijkse kans van 0,033 per patiënt-jaar meegenomen voor het stoppen met de ELX/TEZ/IVA in de eerste 24 weken, gebaseerd op de 102 studie. (12) Er is aangenomen dat dit constant blijft voor de opvolgende 96 weken (in totaal 120). Het stoppen met de behandeling na deze 120 weken is verder op een zelfde manier toegepast als bij de F/F patiënten.

Therapietrouw

CF F/F patiënten

De therapietrouw van patiënten die de ELX/TEZ/IVA ontvangen is bepaald met data uit de 109 studie en is geschat op 99,70% in de eerste 24 weken.(9) Voor de patiënten die TEZ/IVA ontvangen is bepaald op basis van data uit de EVOLVE studie dat de therapietrouw gedurende de eerste 24 weken 99,78% is.(13) De therapietrouw na 24 weken en gedurende de looptijd van het model is 88%, gebaseerd op door de registratiehouder verkregen praktijkgegevens van Nederlandse CF patiënten van 12 jaar en ouder die LUM/IVA gebruiken. Deze aanname is door een klinische expert representatief gevonden voor de therapietrouw voor de ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA. Het is echter onduidelijk wat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA is bij de lagere therapietrouw.

CF F/MF patiënten

De therapietrouw van patiënten die de ELX/TEZ/IVA ontvangen is bepaald met data uit de 102 studie en is geschat op 98,80% in de eerste 24 weken. (12) De therapietrouw na 24 weken wordt bij deze groep patiënten ook op 88% geschat. Het de therapietrouw is verder op een zelfde manier toegepast als bij de F/F patiënten.

Omdat het onduidelijk is wat de effectiviteit van ELX/TEZ/IVA is bij een lagere therapietrouw heeft de registratiehouder, op verzoek van het Zorginstituut een scenario toegevoegd. In dit scenario is de therapietrouw 99,7%, op basis van de studie van Flume et al.(29).

Bijwerkingen

De incidentie van bijwerkingen van de F/F patiënten in de 109 studie waren 88,5% voor de ELX/TEZ/IVA en 92,0% voor de TEZ/IVA in combinatie met standaard symptomatische behandeling.(9) De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig en waren klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose. Er waren in beide groepen geen patiënten met ernstige (graad 3 of 4) interventie-gerelateerde bijwerkingen.

De incidentie van bijwerkingen van de F/MF patiënten in de 102 studie waren 93,1% voor de ELX/TEZ/IVA en 96,0% voor de placebo groep (standaard symptomatische behandeling). De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig en waren klachten die te verwachten zijn bij patiënten met cystische fibrose. Er waren in beide groepen geen patiënten met ernstige (graad 3 of 4) interventie-gerelateerde bijwerkingen. In de placebo groep was 1 graad 3 bijwerking gerapporteerd.

De bijwerkingen die in meer dan 5% van de patiënten werden gezien met ELX/TEZ/IVA en waarvan de incidentie bij ELX/TEZ/IVA $\geq 1\%$ hoger was dan bij patiënten die alleen ELX/TEZ/IVA of standaardbehandeling kregen zijn meegenomen in het model. De bijwerkingen voor de standaard symptomatische behandeling voor F/MF patiënten zijn op basis van de placebo groep uit de 102 studie. Dit is uitgesplitst in de CF F/F en CF F/MF patiënten. Tabel 8 laat een overzicht zien.

Tabel 8: Jaarlijkse incidentie van bijwerkingen (per patiënt-jaar)

Bijwerking	CF F/MF patiënten (12)			
	CF F/F patiënten (9)		Standaard symptomatische behandeling	
Behandeling	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA	
Hoofdpijn	0,734	0,418	0,412	0,350
Infectie van de bovenste luchtwegen	0,237	0,061	0,374	0,288
Buikpijn	0,102	0,208	0,336	0,203
Diarree	0,209	0,152	0,299	0,156
Uitslag	0,182	0,035	0,238	0,111
Alanine-aminotransferase toename	0,155	0,070	0,226	0,077
Verstopte neus	0,155	0,097	0,214	0,168
Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed	0,102	0,009	0,214	0,099
Aspartaataminotransferase verhoogd	0,128	0,061	0,214	0,044
Rinorroe	0,076	0,070	0,190	0,066
Rhinitis	0,102	0,088	0,167	0,122
Influenza	0,076	0,000	0,156	0,033
Sinusitis	0,050	0,000	0,121	0,088
Bloedbilirubine verhoogd	0,025	0,017	0,110	0,022

CF-gerelateerde diabetes

In het model is aangenomen dat iedere patiënt die geen diabetes heeft op baseline in elke opvolgende cyclus mogelijk diabetes kan ontwikkelen. Volgens de registratiehouder zijn er geen Nederlandse gegevens beschikbaar over incidentie van diabetes bij CF-patiënten. Om die reden zijn incidentiegegevens gebaseerd op een studie van Adler et al. (2008) die de incidentie van diabetes onderzocht bij 8,029 Britse CF-patiënten van 1996 tot 2005. (35) De incidentiecijfers die zijn gebruikt in het model zijn te vinden in tabel 9. Deze gegevens zijn niet gevalideerd door een klinisch expert. Hiernaast is de Nederlandse prevalentie van CF-gerelateerde diabetes opgenomen in het model. Er is aangenomen dat de CFTR-modulatoren geen invloed hebben op CF-gerelateerde diabetes, de registratiehouder geeft aan dat zij van mening is dat dit een conservatieve aanname is. Omdat er geen invloed van de CFTR-modulatoren is aangenomen verschilt de prevalentie en

incidentie van CF-gerelateerde diabetes in het model niet tussen de groep die met ELX/TEZ/IVA behandeld wordt en de groep die met de huidige standaardbehandeling behandeld wordt.

Tabel 9 : Jaarlijkse incidentie van diabetes bij CF-patiënten, gestratificeerd voor leeftijd en geslacht (per patiënt-jaar)

<i>Leeftijd</i>	<i>Mannen</i>	<i>Vrouwen</i>
10 – 19	0.039	0.060
20 – 29	0.049	0.071
30 – 39	0.065	0.072
≥40	0.051	0.029

Longtransplantatie

In het model is aangenomen dat in het geval dat de ppFEV1 van een patiënt onder de 30% zakt de patiënt in aanmerking komt voor een longtransplantatie. Dit is gebaseerd op de studie van Liou et al. waarin naar voren kwam dat een patiënt vooral profiteert van een longtransplantatie als de ppFEV1 minder dan 30% is.(17) Of de patiënt die in aanmerking komt voor een longtransplantatie er daadwerkelijk één krijgt hangt van verschillende factoren af, die niet meegenomen zijn in het model, zoals voldoen aan eisen wachtlijst en de beschikbaarheid van een donororgaan.

De kans dat een patiënt een longtransplantatie ontvangt (indien de ppFEV1 <30% zakt) is door de registratiehouder berekend op basis van het aantal patiënten op de longtransplantatie wachtlijst die tussen 2014 en 2018 in Nederland daadwerkelijk een longtransplantatie hebben ondergaan. Van de Nederlandse patiënten op de wachtlijst onderging tussen 2014 en 2018 47,3% een longtransplantatie. (5, 36) In het model wordt aangenomen dat een patiënt gedurende de cyclus dat hij of zij een ppFEV1 <30% krijgt de patiënt dus 47,3% kans heeft op het ondergaan van een longtransplantatie. Indien de patiënt in de cyclus dat zij in aanmerking komen voor een longtransplantatie er géén ontvangt, is er in het model aangenomen dat deze in een latere cyclus ook geen longtransplantatie meer zal plaatsvinden.

De gevolgen van een longtransplantatie zijn een verbetering in utiliteit, additionele kosten, stoppen met ELX/TEZ/IVA of TEZ/IVA en een verlaging van de sterftekans. Er zijn geen Nederlandse gegevens beschikbaar voor de verandering in sterftekans na een longtransplantatie, en daarom zijn deze gebaseerd op data van de International Society for Heart and Lung Transplantation. (37) Deze gegevens zijn gebaseerd op de overlevingsdata van 7.815 CF-patiënten die een longtransplantatie hebben ontvangen tussen 1990 en 2014. Uit deze gegevens blijkt dat de sterftekans voor CF-patiënten één jaar na transplantatie 15,2% is.(37) Om de sterftekans op de lange termijn te bepalen heeft de registratiehouder de KM overlevingsdata geëxtrapoleerd middels een exponentiele distributie. Op basis hiervan is aangenomen dat de sterftekans voor elk opvolgend jaar 5,4% is. Het Zorginstituut kan niet nagaan of de exponentiele distributie daadwerkelijk de beste fit is. Volgens de registratiehouder heeft een klinische expert de aannames rondom de sterftekans in het model representatief gevonden voor Nederland.

Discussiepunten effectiviteit:

- Vanwege het ontbreken aan bewijs voor langdurige effecten op het aantal exacerbaties van ELX/TEZ/IVA heeft het Zorginstituut de registratiehouder om een scenario verzocht waarin het effect op exacerbaties van de CFTR-

modulatoren niet is meegenomen. De registratiehouder gaat hier niet mee akkoord omdat zij van mening is dat hier geen gebrek aan bewijs is. Het Zorginstituut gaat hier echter niet mee met de argumentatie van de registratiehouder omdat zij van mening is dat de huidige studies onvoldoende bewijslast hebben. Hierdoor ziet het Zorginstituut dit als een limitatie van de beoordeling.

- Het effect van ELX/TEZ/IVA op de jaarlijkse afname in ppFEV1 (van 61,5%) blijft gedurende de looptijd van het model behouden. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit effect gedurende de tijd niet af zal zwakken. Er is nog onzekerheid rondom het (behoud van) het lange termijn behandel-effect van ELX/TEZ/IVA op ppFEV1. Het Zorginstituut heeft om deze reden twee scenario's aan de registratiehouder verzocht, één scenario waarbij bij de CFTR-modulatoren na 40/48 weken geen effect op de jaarlijkse afname in ppFEV1 is. In het tweede scenario had het Zorginstituut graag gezien dat het effect op de jaarlijkse afname na 5 jaar lineair minder wordt tot aan geen effect meer op het eind van de tijdshorizon van het model. De registratiehouder heeft een extra scenario toegevoegd waarin een lagere jaarlijkse afname in ppFEV1 is aangenomen (scenario 27), maar heeft geen rekening gehouden met een afzwakkende afname in ppFEV1. De effecten van aannames omtrent de jaarlijkse afname in ppFEV1 op de uitkomsten van het farmaco-economische model kunnen door dit scenario geschat worden, maar het Zorginstituut is van mening dat de gevraagde scenario's informatiever waren geweest.
- De registratiehouder gaat uit van een gelijk behandel-effect in de periode dat de F/F patiënten 99,70% en de F/MF patiënten 98,80% therapietrouw hebben (eerste 24 weken) en in de periode hierna. De periode hierna heeft volgens de registratiehouder een 88% therapietrouw in beide groepen, waarbij het niet onwaarschijnlijk is dat dit voor een kleiner behandel-effect zorgt. Hierdoor is de effectiviteit na 24 weken in het model mogelijk overschat. De reductie in kosten door de lagere therapietrouw neemt de registratiehouder wel mee in haar berekening (zie sectie 2.8.3). Op verzoek van het Zorginstituut is een scenario toegevoegd waarin de therapietrouw hoger is (scenario 28). Het Zorginstituut blijft echter van mening dat het wel meetellen van lagere kosten door een lagere therapietrouw, maar het niet meetellen van lagere effectiviteit door lagere therapietrouw niet correct is.

Conclusie effectiviteit:

Het Zorginstituut heeft kritiekpunten met betrekking tot de effectiviteit die in het model gebruikt is.

2.8.2

Utiliteiten

De registratiehouder beschrijft dat bij conventionele methoden zoals de EQ-5D uit de RCT's de berekende utiliteiten hoger zijn dan verwacht bij een ziekte als CF, met utiliteiten hoger dan 0,81 voor alle ppFEV1 categorieën (13). Volgens de registratiehouder is dit het gevolg van de coping van CF-patiënten. Dit komt volgens de registratiehouder overeen met eerdere studies waaruit blijkt dat volwassen CF-patiënten hun kwaliteit van leven gelijk of hoger beoordelen dan Nederlandse gezonde volwassenen (38, 39).

De registratiehouder beschrijft dat in de 102 en 109 klinische studie gebruik is gemaakt van de cystic fibrosis questionnaire – revised (CFQ-R) vragenlijst. De registratiehouder geeft echter aan dat de resultaten van uit de studies niet gebruikt kunnen worden omdat er te weinig patiënten met een ppFEV1 <40 participeerden. Daarnaast heeft de registratiehouder aangegeven dat resultaten uit een studie laten

zien dat het 'respiratory domein' van de CFQ- R vragenlijst geen goede voorspeller is van EQ-5D utiliteiten.(40) Verbeteringen in longfunctie is een primaire driver van (verbeteringen in) kwaliteit van leven van CF-patiënten.

Om deze redenen is ervoor gekozen om utiliteiten van een Britse studie te gebruiken, gestratificeerd over ppFEV1 categorieën.(41) In deze studie hebben 401 CF patiënten van 18 jaar en ouder de CFQ-R, de EQ-5D 3 level (EQ-5D-3L) vragenlijst en een achtergrond vragenlijst ingevuld. De achtergrond vragenlijst is gebruikt om verschillende ppFEV1 categorieën te identificeren. Op basis van deze gegevens heeft de studie een 'mapping' algoritme ontwikkeld waarbij CFQ-R datasets kunnen worden gebruikt om EQ-5D utiliteiten te berekenen. Het Zorginstituut vraagt zich af of het gebrek aan patiënten met een ppFEV1 <40 volstaat om de kwaliteit van leven data uit de klinische studies van ELX/TEZ/IVA niet mee te nemen in het FE-model. De registratiehouder heeft in scenarioanalyses wel alternatieve utiliteiten getest uit de TRAFFIC/TRANSPORT en de EVOLVE studies, maar niet uit de 102 en 109 studies. De registratiehouder geeft aan dat dit niet mogelijk is vanwege beperkingen in de onderzoekspopulatie. Het Zorginstituut heeft inzage gekregen in de verzamelende utiliteiten. Het Zorginstituut sluit zich aan bij de mening van de registratiehouder dat deze niet bruikbaar zijn vanwege het gebrek aan data van patiënten met een ppFEV1 van minder dan 40%.

In Tabel 10 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt, gestratificeerd over ppFEV1 categorieën.

Tabel 10: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

	<i>utiliteit</i>	<i>bron</i>
<i>ppFEV1 >70%</i>	0,74	Acaster et al. (2015)
<i>ppFEV1 40%-69%</i>	0,70	Acaster et al. (2015)
<i>ppFEV1 <40%</i>	0,54	Acaster et al. (2015)

Naast longfunctie (ppFEV1) is het bekend dat pulmonale exacerbaties, en dan voornamelijk ernstige exacerbaties, de kwaliteit van leven van de patiënt beïnvloeden. De registratiehouder heeft er voor gekozen om een disutiliteit van 0,043 per PEx toe te passen in het model op basis van een studie van Solam et al. 2016.(39) Voor elke cyclus wordt er opnieuw gekeken of een patiënt een PEx heeft gehad en indien dit het geval is wordt de duur van een exacerbatie gesteld op 21,7 dagen, gebaseerd op de studie van Solam et al. en overeenkomend met de eerdere beoordeling van het Zorginstituut voor TEZ/IVA.(42) Er zijn geen disutiliteiten voor bijwerkingen meegenomen in het model. Op verzoek van het Zorginstituut is dit wel gedaan in twee scenario's.

Volgens de registratiehouder is het toekennen van utiliteiten op basis van ppFEV1 en PEx niet voldoende. De registratiehouder benoemt dat in de 102 en 103 studie, patiënten die behandeld werden met de ELX/TEZ/IVA ook verbeteringen lieten zien in meerdere non-respiratory domeinen van de CFQ-R vragenlijst, zoals fysieke en sociale functionering, gezondheidspercepties, en vitaliteit.(11, 12) Om deze redenen heeft de registratiehouder de aanname gemaakt dat patiënten die behandeld worden met de ELX/TEZ/IVA een utiliteit hebben dat 0,08 hoger is ten opzichte van de patiënten die alleen de standaardbehandeling ontvangen. Deze waarde is gebaseerd op een ongepubliceerde analyse van de CFQ-R-8D data uit de 102 studie. Alle domeinen (zowel respiratoir, sociaal en vitaliteit) van de CFQ-R zijn, via mapping meegenomen in de EQ-5D. De door de registratiehouder genoemde

domeinen die die extra utiliteit rechtvaardigen zijn dus al meegenomen in het berekenen van de utiliteit. Het Zorginstituut vermoedt dat door het meenemen van deze extra incrementele utiliteit een dubbel telling ontstaat in het voordeel van ELX/TEZ/IVA. De registratiehouder heeft in reactie hierop een presentatie toegevoegd van de manier waarop de incrementele utiliteit is bepaald (43). Hierin wordt aangegeven dat gecorrigeerd is voor de ppFEV1 van de patiënten en er dus geen sprake is van dubbel telling. Het Zorginstituut heeft geen inzicht in de manier waarop deze berekening is uitgevoerd en kan dit dus niet controleren. Om toch inzicht te krijgen in een dergelijk scenario heeft het Zorginstituut gevraagd om een scenario toe te voegen zonder incrementele utiliteit. De registratiehouder heeft dit scenario niet toegevoegd, om deze reden heeft het Zorginstituut dit zelf toegevoegd.

Tabel 11 geeft een overzicht van de utiliteiten na longtransplantatie die door de registratiehouder zijn gebruikt in het model. Er is geen disutiliteit meegenomen voor de periode rondom de transplantatie.

Tabel 11: Utiliteiten na longtransplantatie

	<i>utiliteit</i>	<i>bron</i>
<i>0-6 maanden na transplantatie</i>	0,84	Al et al. (44)
<i>7-18 maanden na transplantatie</i>	0,85	Al et al. (44)
<i>19-36 maanden na transplantatie</i>	0,91	Al et al. (44)
<i>36 maanden of langer na transplantatie</i>	0,90	Al et al. (44)

Discussie utiliteiten

- Het Zorginstituut is kritisch op de extra incrementele utiliteit (van 0,08) die door de registratiehouder wordt toegekend aan patiënten die met ELX/TEZ/IVA behandeld worden. De methode waarop dit berekend is kan niet worden gecontroleerd door het Zorginstituut. Het Zorginstituut blijft het hiernaast onlogisch vinden dat deze studie niet bruikbaar is om de utiliteiten van het model te bepalen maar wel bruikbaar om een incrementele utiliteit te bepalen. Om deze reden heeft het Zorginstituut zelf een scenario toegevoegd waarin deze incrementele utiliteit op 0 is gezet.

Conclusie utiliteiten

Het Zorginstituut heeft een kritiekpunt met betrekking tot de utiliteiten.

2.8.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren. Deze zijn door de registratiehouder meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en zijn geïndexeerd voor het jaar 2020.

Voor het berekenen van de kosten is zorggebruik data uit een Britse 'Cost-of-Illness' studie gebruikt waaraan Nederlandse prijzen zijn gehangen.(45) De gegevens uit de Britse studie zijn besproken met een Nederlandse klinische expert, die de schattingen van het zorggebruik representatief vond voor Nederlandse CF F/FF en F/MF populatie. Deze aanpak komt overeen met de beoordeling van TEZ/IVA(15).

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie 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 geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Kosten gerelateerd aan routine-zorg van CF patiënten

In het model zijn voor het bepalen van de ziektemanagementkosten de jaarlijkse kosten van ziekenhuisopnames, polikliniekbezoek, geneesmiddelenkosten en kosten gerelateerd aan exacerbaties meegenomen. De kosten per patiënt zijn geschat op basis van de ppFEV₁ van de patiënt. Volgens de registratiehouder zijn er geen specifieke kostenschattingen per ppFEV₁ categorie bekend voor Nederland. In het model is om die reden een Britse 'Cost-of-Illness' studie uit 2015 gebruikt die de registratiehouder in het Verenigd Koninkrijk heeft laten uitvoeren voor CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie. (45) Om de kosten te berekenen zijn de Britse data over zorggebruik vermenigvuldigd met Nederlandse prijzen. Een overzicht van het zorggebruik per ppFEV₁ categorie is te zien in tabel 12. Volgens door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert zijn de Britse zorggebruik gegevens representatief voor de Nederlandse CF F/F en F/MF populatie.

Tabel 12: Zorggebruik per patiëntjaar per ppFEV₁ categorie

	<i>Ernstige CF <40% of ppFEV₁</i>	<i>Matige CF ≥40%<70% ppFEV₁</i>	<i>Milde CF ≥70% ppFEV₁</i>
% gehospitaliseerd	94,7%	79,4%	51,7%
Aantal hospitalisaties per patiënt per jaar ¹	0,6	0,6	0,1
Duur van 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

ander	2,7	1,4	0,6
CT scan borst – aantal per jaar	0,5	0,1	0,1
Röntgen borst –aantal per jaar	2,8	1,6	1,3
<i>Zorggebruik per patiëntjaar alleen gerelateerd aan exacerbaties</i>			
% gehospitaliseerd	89,5%	67,6%	37,9%
Aantal hospitalisaties per patiënt per jaar	2,3	1,0	0,4
Duur van hospitalisatie (in dagen)	13,7	10,00	10,0

¹ exclusief de hospitalisaties gerelateerd aan exacerbaties

* door klinische experts gevalideerd als primaire zorgverlener voor CF-patiënten

Bij het zorggebruik in tabel 12 en de daarbij behorende prijzen in tabel 13 wordt er onderscheid gemaakt tussen exacerbatie gerelateerd zorggebruik en kosten en niet aan exacerbatie gerelateerd zorggebruik en kosten. Hierbij is er van uitgegaan dat de definitie van een exacerbatie in de Britse studie overeenkomt met de gehanteerde definitie in het model, namelijk exacerbaties waarbij IV antibiotica en/of ziekenhuisopname nodig is.

Tabel 13: Unit prijzen directe medische kosten (2015)

	<i>Beschrijving</i>	<i>Unit prijzen (bron)</i>
Verblijf in ziekenhuis (per dag)	Bezoek aan huisarts gemeten in Britse 'cost of illness' studie (45)	€ 513,26 (46)
Longarts bezoek (per consult)	Gemiddelde van academisch en algemeen ziekenhuis	€ 125,08 (46)
Medisch specialist bezoek (per consult)		€ 125,08 (46)
Verpleegkundige	Gemiddelde van academisch en algemeen ziekenhuis	€ 35,58 (46)
Diëtist (per consult)		€ 29,11 (47)
Ademtherapeut (per consult)		€ 35,58 (46)
Fysiotherapeut (per consult)		€ 35,58 (46)
Maatschappelijk werker (per consult)		€ 70,09 (46)
Leverfunctietest	DBC* codes 070100, 070202, 074110	€ 203,04 (46)
CT-scan (borst)	Nza.nl: code 085042	€ 47,45 (46)
Röntgen (borst)	Nza.nl: code 085002	€ 513,26 (46)

In tabel 14 staat een overzicht van de jaarlijkse kosten van de routine zorg voor CF-patiënten per ziekte-ernst (ppFEV1 categorie), de kosten gerelateerd aan exacerbaties (per exacerbatie) en de jaarlijkse geneesmiddelenkosten. Daarbij is volgens klinische consensus milde CF de categorie $\geq 70\%$ ppFEV1; matige CF de categorie $\geq 40\% < 70\%$ ppFEV1 en ernstige CF is vanaf $< 40\%$ of ppFEV1. De jaarlijkse kosten per ppFEV1 categorie in tabel 14 zijn te berekenen door het zorggebruik in tabel 12 te vermenigvuldigen met de unit prijzen in tabel 13. Dit

geldt voor de kosten van ziektemanagement en exacerbatie gerelateerde kosten, maar niet voor de geneesmiddelenkosten.

De geneesmiddelenkosten staan ook gerapporteerd in de Britse studie (45), maar de door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert gaf aan dat de standaardbehandeling in het Verenigd Koninkrijk anders is dan in Nederland. Om de geneesmiddelenkosten van de standaard symptomatische behandeling te schatten heeft de registratiehouder een kostenstudie van IMS Health gebruikt. Deze studie is in opdracht van de registratiehouder in 2015 uitgevoerd om de geneesmiddelenkosten voor CF-patiënten in Nederland te berekenen.(48) De kosten zijn geschat op basis van het medicijngebruik van 354 Nederlandse CF-patiënten. De gemiddelde kosten waren €16.582,97 per patiënt per jaar, geïndexeerd voor 2020. In de IMS Health studie was echter geen onderscheid gemaakt in ppFEV1 categorie. Om de gemiddelde kosten te stratificeren per ppFEV1 categorie (zoals gedefinieerd in het model), heeft de registratiehouder de gemiddelde kosten per patiënt op basis van de IMS Health studie omgerekend naar jaarlijkse kosten per ppFEV1 categorie. Dit is gedaan met behulp van de gemiddelde kosten per ppFEV1 categorie voor de ziektemanagementkosten zoals gepresenteerd in tabel 14 (wel én niet gerelateerd aan exacerbaties), en het aantal patiënten per ppFEV1 categorie in de Britse 'Cost of Illness' studie.(45) De ziektemanagementkosten per ppFEV1 categorie zijn gewogen op basis van het aantal patiënten per ppFEV1 categorie om tot een gewogen gemiddelde te komen. Hierop is een ratio berekend (verhouding van de ziektemanagementkosten van de ppFEV1 categorie tot het gewogen gemiddelde) welke is gebruikt om gemiddelde kosten in de IMS Health studie (€16.582,97) te "vertalen" naar ppFEV1 categorie (tabel 14).

In de kosten is onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel een CFTR-modulator (alle CF F/F patiënten in het model) en patiënten die geen CFTR-modulator gebruiken (CF F/MF patiënten die alleen standaard symptomatische behandeling ontvangen). De registratiehouder geeft aan dat dit gedaan is omdat uit verschillende studies een lager zorggebruik van patiënten die een CFTR-modulator gebruik is gebleken. Patiënten die tussen 2012 en 2015 IVA monotherapie ontvingen in de Verenigde staten werden na start van de IVA therapie 81,5% minder vaak opgenomen in het ziekenhuis (49). De registratiehouder gaat uit van 81,5% minder kosten voor ziekenhuisopnames bij patiënten die CFTR-modulerende therapie gebruiken. Uit een ander onderzoek blijkt dat patiënten op IVA monotherapie 44,0% minder IV-antibiotica gebruiken en 22,5% minder geïnhaleerde antibiotica (50). De registratiehouder gaat uit van 22,5% minder kosten van geneesmiddelen (exclusief ELX/TEZ/IVA en TEZ/EVA) bij patiënten die CFTR-modulerende therapie gebruiken. Er is echter geen bewijs voor een daling in geneesmiddelenkosten bij CFTR-therapie. Uit data van de GIP databank blijkt dat het aantal gebruikte daily defined doses per gebruiker van dornase alfa, wat een grote component in de geneesmiddelenkosten is, de afgelopen 5 jaar niet significant is gedaald (51). Hierbij moet worden opgemerkt dat het aantal patiënten met CF in Nederland de afgelopen jaren is gestegen. Ook geeft de geraadpleegd klinisch expert aan dat de daling van 22,5% als conservatief kan worden beschouwd. Op verzoek van het Zorginstituut is een scenario toegevoegd waarin geen kostenvermindering is verbonden aan het gebruik van de CFTR-modulatoren.

Tabel 14: Unit prijzen directe medische kosten (2015)

	Milde CF (≥70% ppFEV ₁)	Matige CF (≥40%<70% ppFEV ₁)	Ernstige CF (<40% of ppFEV ₁)
Standaard symptomatische behandeling			

Niet-exacerbatie gerelateerde kosten - inpatient	€ 497,86	€ 2.863,97	€ 4.126,57
Niet-exacerbatie gerelateerde kosten - outpatient	€ 1.516,85	€ 1.828,36	€ 1.904,09
Niet-exacerbatie gerelateerde kosten - geneesmiddelen*	€ 5.477,06	€ 12.659,07	€ 28.459,69
Exacerbatie gerelateerde kosten	€ 2.258,32	€ 5.183,88	€ 16.172,68

CFTR-modulator gebruiker

Niet-exacerbatie gerelateerde kosten - inpatient	€ 94,59	€ 544,15	€ 784,05
Niet-exacerbatie gerelateerde kosten - outpatient	€ 1.516,85	€ 1.828,36	€ 1.904,09
Niet-exacerbatie gerelateerde kosten - geneesmiddelen*	€ 4.244,72	€ 9.810,78	€ 22.056,26
Exacerbatie gerelateerde kosten	€ 2.258,32	€ 5.183,88	€ 16.172,68

*exclusief de kosten van ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA

Geneesmiddelkosten – ELX/TEZ/IVA

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met een dosering van 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor per tablet. De AIP per verpakking van 56 tabletten is €9.819,18. Ivacaftor (Kalydeco®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten van met een dosering van 150 mg per tabletten. De AIP per verpakking van 28 tabletten is €7.095,89. De aanbevolen dosering is eenmaal daags twee tabletten elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in de ochtend, gevolgd door eenmaal daags één tablet ivacaftor (Kalydeco®) in de avond. De kosten voor ELX/TEZ/IVA bedragen $\frac{€9.819,18}{56} * 2 = €350,69$ per dag. De kosten voor IVA bedragen $\frac{€7.095,89}{28} = €253,42$ per dag. De totale kosten per dag bedragen dus $€350,69 + €253,42 = €680,35$ per dag. De jaarlijkse behandelkosten zijn dus $€680,35 * 365,25 \text{ dagen} = €220.651$ per patiënt. Deze kosten wijken iets af van wat door het Zorginstituut is gebruikt in de budgetimpactanalyse, waarbij is gerekend met 365 dagen per jaar.

Geneesmiddelkosten – TEZ/IVA

Op basis van data ontvangen van Vertex blijkt de markt voor CF patiënten met een F/F mutatie in Nederland verdeeld te zijn in 70% TEZ/IVA en 30% LUM/IVA. Omdat TEZ/IVA en LUM/IVA therapeutisch gelijkwaardig worden geacht door het Zorginstituut wordt in het model gerekend met een gemiddelde prijs per patiënt afgeleid van de marktverdeling.

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met een dosering van 100 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor per tablet. De AIP per verpakking van 28 tabletten is €7.095,89. Ivacaftor (Kalydeco®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten van met een dosering van 150 mg per tabletten. De AIP per verpakking van 28 tabletten is €7.095,89. Met een aanbevolen dosering van eenmaal daags één tablet TEZ/IVA in de ochtend, gevolgd door eenmaal daags één tablet ivacaftor (IVA) in de avond, bedragen de jaarlijkse behandelkosten $\frac{€7.095,89}{28} * 365,25 = €185.126,70$ (€14.191,78/28*365,25) per patiënt.

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde

tabletten met een dosering van 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor per tablet. De AIP per verpakking van 112 tabletten is €10.575,00. Met een aanbevolen dosering van tweemaal daags twee tabletten lumacaftor/ivacaftor bedragen de jaarlijkse behandelkosten €137.947,10 ($€10.575,00/28 \times 365,25$) per patiënt.

De gemiddelde kosten van de combinatietherapieën, welke is toegepast in het model, bedraagt €170.973,82 ($185.126,70 \times 70\% + 137.947,10 \times 30\%$). Deze kosten wijken iets af van wat door het Zorginstituut is gebruikt in de budgetimpactanalyse, waarbij is gerekend met 365 dagen per jaar.

Kosten van monitoring voor patiënten met de ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA

Voor patiënten die behandeld worden met ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA zijn extra kosten van leverfunctietesten en oogonderzoeken van toepassing. De leverfunctietesten zijn inclusief bloedtesten voor de concentratie van aspartaat transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) en bilirubine. Deze testen worden gedaan voor het starten van de behandeling, om de drie maanden in het eerste jaar en daarna jaarlijks. De kosten van een leverfunctietest van €5,28 en zijn gebaseerd op DBC codes 070489, 074891, 074110. (52) Tijdens het eerste jaar van de behandeling krijgen patiënten tevens twee controles bij de oogarts. De kosten zijn €98,12 per consult gebaseerd op de gewogen gemiddelde kosten van een polikliniekbezoek en geïndexeerd voor het jaar 2012.(53) Dit brengt de extra monitoring kosten van toepassing bij patiënten die behandeld worden behandeld met ELX/TEZ/IVA op €217,36 in het eerste jaar en €5,28 voor opvolgende jaren.

Kosten van bijwerkingen

De door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert heeft aangegeven dat de kosten van bijwerkingen al zijn meegenomen in de ziektemanagement kosten zoals berekend in tabel 11. Om die reden zijn er geen extra kosten voor bijwerkingen meegenomen in het model.

Kosten van longtransplantatie

Bovengenoemde ziektemanagement- en geneesmiddelkosten gestratificeerd per ppFEV₁ categorie worden gemodelleerd tot de gesimuleerde patiënt sterft of tot dat de patiënt een longtransplantatie ontvangt.

De kosten van een longtransplantatie zijn in de base-case analyse gebaseerd op DBC codes die door een geconsulteerde expert zijn aangedragen. De kosten zijn berekend door een percentage patiënten voor elke DBC code te vermenigvuldigen met het DBC maximum tarief.(54) De kosten die zijn meegenomen in het model zijn €113.532,85 voor een longtransplantatie en €12.030,31 voor de jaarlijkse follow-up kosten.

Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool. (55) De kosten die gerelateerd zijn aan endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten zijn niet meegenomen.

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 ziekte of behandeling.

Kosten van informele zorg

In de base-case analyse zijn de kosten van informele zorg (mantelzorg) als gevolg

van exacerbaties meegenomen, omdat is aangenomen dat patiënten alleen informele zorg nodig hebben bij een exacerbatie. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert heeft aangegeven dat er na een exacerbatie 2 uur informele zorg nodig is over een periode van 3 weken (42 uur in totaal). Hierbij wordt er gerekend met kosten van informele zorg van €15,10 per uur. De totale gemiddelde informele zorgkosten komen daarmee op €634,02 per exacerbatie.

Reiskosten

In het model zijn ook de reiskosten meegenomen die gerelateerd zijn aan het zorggebruik, zoals gepresenteerd in tabel 9. Hierbij is de aanname gedaan dat alle patiënten met de auto reizen (€0,20 per kilometer) en zijn voor elk bezoek parkeerkosten meegenomen (€3,23). Verder is aangenomen dat een ziekenhuis 7 kilometer verder op is inclusief de daar geleverde zorg, en een diëtist 1,1 kilometer verder op (aangenomen dat dit gelijk is aan de afstand naar de huisarts). Voor de zorg bij een ademtherapeut is de gemiddelde afstand tot een fysiotherapeut aangehouden (2,2 kilometer). (56)

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Op basis van een publicatie van de NCFS is het aantal fulltime en parttime werkende patiënten met CF bepaald (5).

Productiviteitsverliezen als gevolg van sterfte en als gevolg van exacerbaties zijn meegenomen in het model. Hierbij is er door de registratiehouder onderscheid gemaakt tussen milde exacerbaties (IV antibiotica nodig maar geen ziekenhuisopname) en ernstige exacerbaties (ziekenhuisopname nodig). Voor berekenen van productiviteitsverliezen als gevolg van exacerbaties is gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. Bij elke exacerbatie, dus ongeacht ernst, is er daarbij sprake van productiviteitsverliezen. Er is uitgegaan van een frictieperiode van 12 weken. De duur van het verzuim hangt af van de ernst van de exacerbatie. Op basis van expert opinie zijn voor een ernstige exacerbatie waarbij ziekenhuisopname nodig is, 25 dagen (17,9 werkdagen) productiviteitsverliezen meegenomen in het model en bij een milde exacerbatie waarbij de patiënt thuis kan blijven wordt er uitgegaan van in totaal 21 dagen (15 werkdagen) productiviteitsverliezen. In het model wordt een gewogen gemiddelde productiviteitsverliezen per exacerbatie gebruikt. Dit gewogen gemiddelde is gebaseerd op een ratio van 2,5:1 (gevalideerd door Nederlandse klinische expert), zijnde 2,5 milde exacerbaties ten opzichte van elke ernstige exacerbatie. Daarnaast zijn de kosten het gemiddelde voor leeftijd en geslacht. Productiviteitsverliezen zijn alleen meegenomen voor de werkende populatie (patiënten ouder dan 18 jaar) met een pensioenleeftijd van 67 jaar (57), en rekening houdend met verdeling aantal uren werk. Bij fulltime werk is er uitgegaan van een betaalde werkweek van 40 uur en bij parttime werk is er uitgegaan van een betaalde werkweek van 24 uur. (58)

Daarnaast heeft de registratiehouder bij sterfte van een patiënt in het model rekening gehouden met de productiviteitsverliezen over de frictieperiode van 13 weken. Tabel 15 geeft de productiviteitsverliezen per exacerbatie weer.

Tabel 15: Totale kosten productiviteitsverliezen per exacerbatie (2020)

	Percentage	Kosten
Kosten per uur		€37,47 (56)

Ernstige exacerbatie (ziekenhuisopname)	28,6%	-
Aantal dagen verzuim ernstige exacerbatie	25 (17,9 werkdagen)	
Fulltime werkend	19,9% (5)	
Parttime werkend	28,4% (5)	
Productiviteitsverliezen per ernstige exacerbatie		€1.977,33
Milde exacerbatie (thuis behandeld)	71,4%	-
Aantal dagen verzuim milde exacerbatie	21 (15 werkdagen)	
Voltijds werkend	19,9% (5)	
Parttime werkend	28,4% (5)	
Productiviteitsverliezen per milde exacerbatie		€1.660,96
Productiviteitsverliezen per exacerbatie (gewogen)		€1.751,44

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de kosten die zijn meegenomen in het model.

2.8.4

Modelaannames

In Tabel 16 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 16: Overzicht van gedane aannames

Aanname	Bron
De functies van de onderliggende overleving en het PEx-percentages zijn afgeleid van onderzoeken met een CF-populatie met patiënten van alle genotypen. Door het model van Liou, et al. te gebruiken om de onderliggende overlevingscurve aan te passen op basis van de klinische kenmerken van een patiënt in elke modelcyclus, wordt aangenomen dat de methodologie voor het projecteren van overleving toepasbaar is op patiënten met een F/F- of F/MF-mutatie. Aangenomen werd dat de PEx-frequentie ook van toepassing was op deze populatie.	(17, 18)
Om dubbeltelling van het behandelings-effect van ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA op PEx en ppFEV ₁ te voorkomen wordt in het model een gekalibreerde PEx rate ratio van gebruikt.	Aanname
De onderliggende survivalfunctie is gebaseerd op de Britse populatie. De aanname dat de algemene Britse en de Nederlandse CF populaties vergelijkbaar zijn qua overleving is bevestigd door een Nederlandse klinische expert. De klinische expert heeft hierbij aangegeven dat de mediane overleving in Nederland gelijkwaardig is aan de mediane overleving in Groot-Brittannië.	(19, 24)
De gemiddelde waarden van (Britse) referentiepopulatie voor elk van de voorspellende patiëntkarakteristieken zijn representatief voor de Nederlandse CF-populatie.	Aanname
Jaarlijkse afname van de leeftijdsafhankelijke ppFEV ₁ voor de standaard symptomatische behandeling is geschat op basis van een observationele	(30)

studie met Amerikaanse CF patiënten (F508del-RF populatie).	
De procentuele reductie die is toegepast op de jaarlijkse afname van de leeftijdsafhankelijke ppFEV ₁ bij patiënten behandeld met ELX/TEZ/IVA is gelijk gesteld aan gebaseerd op een post-hoc analyse van gegevens uit de 110/EXTEND studie. Deze procentuele reductie is berekend op basis van CF patiënten met een homozygote F508del mutatie die behandeling met de TEZ/IVA ontvingen, eerder behandeld in de 106/EVOLVE studie. Er is daarbij aangenomen dat dit effect representatief is voor de heterozygote F508del-F/F en dat dit percentage gelijk is voor de F/MF populatie.	(29)
Het relatieve behandel-effect van ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA op de jaarlijkse afname in ppFEV ₁ (van 61,5%) blijft gedurende de looptijd van het model behouden.	Aanname
Incidentiegegevens van diabetes bij CF-patiënten zijn gebaseerd op een studie van Adler et al. (2008), welke volgens een Nederlandse klinische expert representatief zijn voor de Nederlandse CF F/RF patiënten.	Validatie klinisch expert
In het model is aangenomen dat de WFA z-score niet veranderd voor patiënten die alleen de standaard symptomatische behandeling ontvangen gedurende de looptijd van het model.	Aanname
In het model wordt aangenomen dat wanneer de ppFEV ₁ onder de 30% zakt, de patiënt in aanmerking komt voor een longtransplantatie. Deze aanname is gebaseerd op de Nederlandse behandelrichtlijn.	Validatie klinisch expert.
In het model zijn geen disutiliteiten voor bijwerkingen meegenomen, omdat dit geen ernstige (graad 3 of 4) bijwerkingen waren. Daarnaast is aangenomen dat de kosten van bijwerkingen al zijn meegenomen in de ziektemanagement kosten, bevestigd door een Nederlandse klinische expert	Aanname, validatie klinisch expert.
In het model zijn utiliteiten van een studie uit het Verenigd Koninkrijk gebruikt, deze zijn gestratificeerd over ppFEV ₁ categorieën. Hierbij is aangenomen dat deze utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse F/F en F/MF populatie.	Aanname, validatie klinisch expert.
Er zijn 81,0% lagere niet exacerbatie gerelateerde jaarlijkse ziekenhuiskosten en 22,5% lagere geneesmiddelkosten voor patiënten die behandeld worden met een CFTR modulator vergeleken met BSC.	(49, 50)
Patiënten stoppen na 120 weken alleen met de behandeling als deze een longtransplantatie krijgt of sterft, maar niet vanwege bijwerkingen.	Aanname
De therapietrouw van patiënten die behandeld worden met ELX/TEZ/IVA en TEZ/IVA na 8 weken is 88%, gebaseerd op praktijkgegevens van Nederlandse CF patiënten van 12 jaar en ouder die LUM/IVA gebruiken.	Aanname en validatie klinisch expert.
Er zijn geen kosten voor levenseinde meegenomen.	Aanname
In het model is aangenomen dat patiënten die behandeld worden met de ELX/TEZ/IVA een utiliteit hebben dat 0,08 hoger is ten opzichte van de patiënten die alleen de standaardbehandeling (TEZ/IVA of LUM/IVA of standaard symptomatische zorg) ontvangen.	Aanname

2.9 Validatie

2.9.1 Validatie van het conceptuele model

Het conceptuele model is vergelijkbaar met het model dat is gebruikt voor de

eerdere beoordelingen voor TEZ/IVA, LUM/IVA en IVA. Daarnaast is het conceptuele model door de registratiehouder vergeleken met een five-state Markov model van Dilokthornsakul et al. (59, 60) Hierbij is gevonden dat het huidige conceptuele model beter is in het modelleren van de heterogeniteit van CF dan het model van Dilokthornsakul et al.

2.9.2 *Validatie van de input data*

De registratiehouder heeft een Nederlandse klinische expert geconsulteerd om de inputgegevens voor de effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten in het model te valideren.

De leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte voor de algemene (Britse) CF-populatie waarop extrapolatie is toegepast is statistisch getoetst, zie paragraaf 2.8.1. De statistische fit is getoetst op basis van de AIC/BIC. De validatie voor de extrapolatie van overlevingscurve na longtransplantatie mist.

2.9.3 *Technische validatie*

Technische validatie is uitgevoerd door een gezondheidseconoom van IQVIA, die volgens de registratiehouder niet betrokken was bij het aanpassen van het internationale model naar de Nederlandse setting en het schrijven van het farmaco-economische dossier. Dit rapport is door de registratiehouder toegevoegd aan het dossier. Daarnaast is het technische rapport van het internationale model toegevoegd.

2.9.4 *Output validatie*

Het aangeleverde dossier bevat geen informatie over validatie van de output van het model door (klinische) experts.

2.10 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.10.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

De univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was.

2.10.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De aanvrager heeft ook een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd om rekening te houden met de parameteronzekerheid in het model. De onzekerheid in de individuele parameters is in kaart gebracht door gebruik te maken van distributies rondom de parameters en daarna 1.000 Monte Carlo simulaties te doen. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Bij elke parameter is hetzelfde random nummer gebruikt bij alle herhalingen in dezelfde PSA iteratie wanneer een distributie werd getrokken om consistentie te garanderen.

In de PSA zijn veel parameters meegenomen door de registratiehouder. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was

werd \pm 20% van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was. Voor kostenparameters leidt dit tot minimale variaties. Kostenbesparingen kunnen hierdoor alleen optreden doordat een patiënt minder vaak in ernstigere en duurdere gezondheidstoestanden (ppFEV₁ categorie) komt, welke voortkomen uit onzekerheden rondom effectparameters.

2.10.3

Scenarioanalyses

De registratiehouder heeft vijftientwintig verschillende scenarioanalyses, met daarbij soms ook nog onderscheid binnen een specifiek scenario, gedaan waarin er is gevarieerd met verschillende inputparameters en aannames.

Scenario 1 – alternatieve mortaliteit distributie (Gompertz)

Op basis van de statistische testen kwam naar voren dat Weibull de beste schatting geeft voor het schatten van de achtergrond overleving van CF patiënten in het model (Britse populatie) met een mediane overleving van 40,8 jaar. Deze aanname is gevalideerd door klinici. In dit scenario is de impact van de alternatieve, meer conservatieve Gompertz distributie, met een mediane overleving van 30,6 jaar getest.

Scenario 2 – alternatieve CF overlevingsdata

Als een alternatief voor de Britse leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte heeft de registratiehouder een scenario toegevoegd waarbij de leeftijdsspecifieke achtergrondsterfte gebaseerd is op het Ierse CF register. (23)

Scenario 3 – CPH coëfficiënt voor B. cepacia

De klinisch expert gaf aan dat B. cepacia infectie geen klinische relevantie hebben in de Nederlandse praktijk. Bij dit scenario is het coëfficiënt voor B. cepacia op 0 gezet waardoor deze geen invloed meer heeft.

Scenario 4&5 –Liou 2020 logistische regressie coëfficiënten en Liou 2001 CPH coëfficiënten.

Op aanvraag van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de meest recente (2020) coëfficiënten gepubliceerd door Liou et al. in een base-case opgenomen (cohort 2011-2016). In de scenarioanalyse is het cohort uit 2005-2010 getest. (18). De registratiehouder geeft aan dat zij vindt dat dit methodologisch onjuist is aangezien de nieuwste gegevens logistische regressie coëfficiënten zijn welke in een CPH model worden gebruikt. Het Zorginstituut geeft echter de voorkeur aan de meest recente data. Dit is scenario 4. In scenario 5 zijn de originele CPH coëfficiënten van Liou et al. uit 2001 test (17).

In Tabel 17 worden de coëfficiënten uit beide publicaties weergegeven.

Tabel 17: Overzicht de coëfficiënten van Liou et al 2020 en 2001

<i>Patiëntkarakteristieken</i>	<i>Coëfficiënt</i>
<i>Liou 2020 logistische regressie coëfficiënten, cohort 2005-2010</i>	
Leeftijd (per jaar)	0,020
ppFEV ₁ (per percentagepunt)	-0,044
Geslacht (man=0)	-0,033
WFA z-score	-0,290
Pancreas insufficiëntie (ja=1)	-0,360
Diabetes mellitus (ja=1)	0,460
Sa (ja=1)	-0,290
Bc (ja=1)	1,160
Jaarlijks aantal exacerbaties (max 5)	0,500

Interacties tussen PEx en Bc	-0,093
<i>Liou 2001 CPH coëfficiënten</i>	
Leeftijd (per jaar)	0,011
ppFEV ₁ (per percentagepunt)	-0,042
Geslacht (man=0)	0,15
WFA z-score	-0,28
Pancreas insufficiëntie (ja=1)	-0,14
Diabetes mellitus (ja=1)	0,44
Sa (ja=1)	-0,25
Bc (ja=1)	1,41
Jaarlijks aantal exacerbaties (max 5)	0,35
Interacties tussen PEx en Bc	-0,28

Scenario 6 – ppFEV1 afname in standaard symptomatische behandeling gebaseerd op Caley et al. (2020)

In deze scenarioanalyse werd de impact van het gebruik van een alternatieve jaarlijkse ppFEV1-afname in afwezigheid van CFTR-modulatorbehandeling getest (Tabel 25). De alternatieve afname was gebaseerd op een studie van Caley et al. wat bedoeld was om de afname van ppFEV1 bij volwassenen in het VK te bepalen, rekening houdend met leeftijd, geslacht en pancreasstatus. (28)

Er waren bepaalde aannames nodig om de gegevens van Caley et al. te kunnen integreren in het model voor deze scenarioanalyse:

- Caley et al. rapporteer alleen gegevens voor volwassen patiënten, terwijl het model gegevens nodig heeft vanaf 12 jaar. Daarom is de snelheid van afname voor de leeftijd van 18-28 jaar, zoals gerapporteerd in Caley et al. werd toegepast op de leeftijd van 12-28 jaar in het model voor deze scenarioanalyse.
- Caley et al. rapporteer alleen gegevens voor mannen en vrouwen afzonderlijk, terwijl het model gegevens voor mannen en vrouwen gecombineerd vereist. Daarom is in het model voor deze scenarioanalyse het gemiddelde van de dalingspercentages voor mannen en vrouwen gebruikt.
- Caley et al. rapporteer alleen gegevens afzonderlijk voor patiënten met een goed werkende pancreas en patiënten met pancreasinsufficiëntie, terwijl het model mutatie specifieke gegevens vereist. Daarom werd de snelheid van afname voor patiënten met onvoldoende pancreas gebruikt voor de F/F- en F/MF-mutaties in het model voor deze scenarioanalyse.

Tabel 18: Alternatieve ppFEV1 afname bij afwezigheid van een CFTR modulator.

Minimum leeftijd (jaar)	Maximum leeftijd (jaar)	F/F mutatie	F/MF mutatie
29	39	-1,4	-1,4
40	50	-1,285	-1,285
51	75	-1,335	-1,335
76	100	-1,335	-1,335
29	39	-1,4	-1,4

Scenario 7 – Inclusie van lange-termijn effectiviteitsdata voor F/F CF patiënten

In deze scenarioanalyse werd de impact getest van het opnemen van langetermijn gegevens van ELX/TEZ/IVA voor F/F CF in het model. Dit is op basis van een

ongepubliceerde interim analyse van de 105 studie, wat een open-label extensiestudie van de 103 studie is. Hierin is de 40-weeks follow-up beschikbaar. De studie is open label en 1-armig, waardoor geen gegevens over de TEZ/IVA groep beschikbaar is na 24 weken. Hierdoor is het verschil tussen ELX/TEZ/IVA en TEZ/ELX na 24 weken niet te bepalen. Hiervoor is door de registratiehouder het verschil tussen de therapieën op week 24 als proxy voor verschil op week 40 genomen. Het behoud van het effect is bijgewerkt voor ppFEV1, PEx, WFAZ voor ELX/TEZ/IVA in F/F van 24 weken tot 40 weken. Bovendien wordt de acute/initiële periode voor stopzetting en therapietrouw ook bijgewerkt van 24 naar 40 weken. Het is voor het Zorginstituut niet inzichtelijk hoe dit is uitgevoerd.

Scenario 8 – Inclusie van lange-termijn effectiviteitsdata voor F/F en F/MF CF patiënten

In deze scenarioanalyse werd de impact getest van het opnemen van langetermijn gegevens van ELX/TEZ/IVA voor F/F en F/MF CF in het model. Dit is gedaan door de gegevens uit scenario 7 voor de F/F CF patiënten te gebruiken. Daarnaast werden op een zelfde manier als in scenario 7 beschreven de data van F/MF patiënten uit de 105 extensiestudie via een proxy geschat tot 48 weken. Het is net als in scenario 7 voor het Zorginstituut niet inzichtelijk hoe dit is uitgevoerd.

Scenario 9 – Startleeftijd cohort 12 jaar

In dit scenario zijn alle patiënten op de start van het model 12 jaar oud, hierdoor wordt volgens de registratiehouder het voordeel van het zo vroeg mogelijk starten met ELX/TEZ/IVA verkend.

Scenario 10 – Cohort met een baseline ppFEV1 van $\geq 70\%$

De gemiddelde ppFEV1 in de gemodelleerde populatie is 60,7%, waar de Nederlandse populatie een gemiddelde ppFEV1 heeft van 71,9% (zie hoofdstuk 2.1). In dit scenario worden de effecten van ELX/TEZ/IVA op patiënten met een baseline ppFEV1 van $\geq 70\%$ verkend.

Scenario 11-14 – Alternatieve utiliteiten in de gezondheidstoestanden

In de basisscenario-analyse waren de utiliteiten voor de gezondheidstoestanden, gestratificeerd op ppFEV1-score, gebaseerd op de studie van Acaster et al. (41). Op verzoek van het Zorginstituut zijn scenarioanalyses toegevoegd waarin de impact van het gebruik van alternatieve utiliteiten op basis van CFTR-modulatorstudies wordt getest.

Mukuria et al. hebben CFQ-R-8D (VK-tarief), EQ-5D-3L (VK-tarief) en SF-6D (VK-tarief) ppFEV1 gestratificeerde utiliteiten gepresenteerd die zijn afgeleid van de LUM / IVA TRAFFIC / TRANSPORT-onderzoeken en TEZ / IVA EVOLVE-onderzoeken bij ISPOR Europe 2020. (61) Op basis van deze presentatie zijn vier scenarioanalyses opgenomen waarvan de inputdata zijn weergegeven in tabel19.

Tabel 19: Overzicht van de alternatieve utiliteiten gestratificeerd per ppFEV1 score.

ppFEV1	TRAFFIC/ TRANSPORT CFQ-R-8D	TRAFFIC/ TRANSPORT EQ-5D-3L	EVOLVE CFQ-R-8D	EVOLVE SF-6D
ppFEV1 ≥ 70	0.867	0.935	0.847	0.834
ppFEV1 40–70	0.812	0.903	0.817	0.810
ppFEV1 <40	0.762	0.854	0.767	0.766

Scenario 15 & 16 – Alternatieve incrementele utiliteiten

Hier zijn incrementele utiliteiten van 0,04 (scenario 15), 0,12 (scenario 16) getest

voor patiënten die behandeld worden met ELX/TEZ/IVA ten opzichte van patiënten die behandeld worden met de standaardbehandeling. De base-case incrementele utiliteit is 0,08.

Scenario 17 - Korting geneesmiddelprijs na afloop patent

In dit scenario is er rekening gehouden met een prijsdaling na het uit patent gaan van ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA en LUM/IVA na 15 jaar. De prijs is in dit scenario 38,3% lager in het eerste jaar en 41,5% lager in opvolgende jaren, in vergelijking met de prijsdaling van 0% in de base-case analyse.

Scenario 18 – Exclusie van ziektekosten bij extra overleving.

In dit scenario worden kosten gemaakt door het aan de therapie gerelateerd langer leven van de CF patiënten niet meegerekend. Wanneer de BSC 'kloon' overlijdt in het model worden in dit scenario alleen de incrementele effecten (QALYs) maar niet de incrementele kosten berekend.

Scenario 19 – Exclusie van ziektekosten van vermindering van farmacotherapie en ziekenhuis kosten bij patiënten die behandeld worden met een CFTR-modulator

In dit scenario wordt de vermindering van ziekenhuiskosten (-81,5%) en farmacotherapie kosten (-22,5%) die gerelateerd zou zijn aan CFTR-modulator gebruik niet meegenomen.

Scenario 20 & 21 – Alternatieve kosten voor geneesmiddelen in standaard symptomatische behandeling.

Omdat de geneesmiddelkosten in het model op studie uit 2013 (48) gebaseerd zijn is onduidelijk of dit nog correct is voor 2020. In scenario 20 is uitgegaan van 50% van de geneesmiddelkosten voor standaard symptomatische behandeling, in scenario 21 van 200%.

Scenario 22 – Inclusie van kosten voor levenseinde

In dit scenario worden de kosten voor levenseinde meegenomen. De verwachting is dat dit weinig effect heeft omdat alle patiënten deze kosten uiteindelijk maken, het enige verschil is het moment waarop en de discontering die op latere moment zwaarder meeweegt hierdoor. Hiervoor is gebruik gemaakt van de PAID tool. (55)

Scenario 23 – Indirecte medische kosten

In dit scenario worden indirecte medische kosten meegenomen. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de PAID tool.(55) De kosten die gerelateerd zijn aan endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten zijn niet meegenomen.

Scenario 24 – CFTR-modulator prijs gebaseerd op 100% TEZ/IVA

In dit scenario wordt de prijs voor CFTR-modulatoren niet gebaseerd op een mix van TEZ/IVA (70%) en LUM/IVA (30%) zoals in de basecase, maar volledig op TEZ/IVA.

Scenario 25 – Differentiatie in effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA

In dit scenario worden de klinische uitkomsten van TEZ/IVA en LUM/IVA in CF F/F patiënten gedifferentieerd volgens de uitkomsten van de klinische studies. In de base-case wordt de effectiviteit van TEZ/IVA als uitgangspunt genomen vanwege de eerdere beoordeling van het Zorginstituut waarin therapeutisch gelijke waarde tussen de geneesmiddelen is geconcludeerd. In dit scenario is uitgegaan van marktdata waarin van de CF F/F patiënten 70% TEZ/IVA gebruikt en 30% van de patiënten LUM/IVA.

Scenario 26 – Nederlandse karakteristieken CF F/F en F/MF patiënten

Op verzoek van het zorginstituut zijn scenario analyses toegevoegd waarbij de gemodelleerde basis patiëntkenmerken zo nauw mogelijk de basiskenmerken van Nederlandse voorbehandelde CF-patiënten benadert. De registratiehouder geeft aan dat resultaten van deze scenario analyses dienen met uiterste voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd aangezien het model niet is gebouwd om deze patiënten te includeren. In tabel 20 is de Nederlandse patiëntenpopulatie vergeleken met de gemodelleerde populatie in dit scenario.

Tabel 20 Vergelijking patiëntkenmerken

	<i>Nederlandse CF-populatie met een leeftijd ≥ 12 (5, 6)</i>	<i>Base-case gemodelleerde populatie</i>	<i>Gemodelleerde populatie – scenario 26</i>
Gemiddelde leeftijd, jaren	24 (mediaan) van alle Nederlandse patiënten, inclusief <12 jaar oud.	F/F: 25,9 F/MF: 26,2 Gewogen gemiddelde: 26,0	F/F: 23,0 F/MF: 23,4 Gewogen gemiddelde: 22,8
% vrouw	F/F: 43,7% F/MF: 49,1% Gewogen gemiddelde: 45,3%	F/F: 49,2% F/MF: 48,1% Gewogen gemiddelde: 48,9%	F/F: 49,2% F/MF: 50,4% Gewogen gemiddelde: 48,1%
Gemiddelde ppFEV1	F/F: 72,3 F/MF: 70,9 Gewogen gemiddelde: 71,9	F/F: 60,4 F/MF: 61,4 Gewogen gemiddelde: 60,7	F/F: 72,2 F/MF: 71,9 Gewogen gemiddelde: 60,7
Gemiddelde WFA	F/F: -0,30 F/MF: -0,39 Gewogen gemiddelde: -0,33	F/F: -0,43 F/MF: -0,39 Gewogen gemiddelde: -0,42	F/F: -0,31 F/MF: -0,34 Gewogen gemiddelde: -0,34

Scenario 27 – Lange termijn reductie in ppFEV1 afname 47,1%

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenario opgenomen dat het effect illustreert van het gebruik van een lagere jaarlijkse reductie van ppFEV1 in vergelijking met standaard symptomatische zorg (47.1%), gebaseerd op een studie van Sawicki et al. (2015) (31).

Scenario 28 – hogere therapietrouw

Op verzoek van het Zorginstituut werd door registratiehouder een scenario uitgevoerd om het effect te beschrijven van alternatieve percentages therapietrouw ten opzichte van die in de dagelijkse praktijk. De gemiddelde therapietrouw (99.7%) van de EXTEND-studie is gebruikt om de levenslange naleving in het model voor alle patiëntsubgroepen te informeren zodat die consistent is met de bron die werd gebruikt om de relatieve afname van het percentage ppFEV1-afname te informeren in vergelijking met de standaard symptomatische zorg (Flume et al., 2019) (29).

Scenario 29 & 30 – Alternatieve disutiliteiten bijwerkingen

Op verzoek van het Zorginstituut is een scenario toegevoegd waarin disutiliteiten toegepast zijn op bijwerkingen. Om het effect hiervan te illustreren, zijn twee scenarioanalyses uitgevoerd waarin gedurende een periode van 30 dagen aan alle bijwerkingen een disutiliteit van 0.1 of 0.5 is toegekend.

Scenario 31 – Geen kostenreductie in overige farmacotherapie kosten

Op verzoek van het Zorginstituut is er een scenario toegevoegd om het effect te illustreren van de veronderstelling dat er geen kostenvermindering is verbonden aan het gebruik van niet-CFTR-modulerende therapieën voor patiënten die worden behandeld met CFTR-modulatoren.

Scenario 32 – ELX/TEZ/IVA vergeleken met standaard symptomatische zorg bij CF F/F patiënten

TEZ/IVA en LUM/IVA bleken in eerdere beoordelingen niet kosteneffectief te zijn en hierna is onderhandeld over de prijs van TEZ/IVA en LUM/IVA.⁽¹⁵⁾ Deze huidige prijzen zijn confidentieel en niet bekend bij het Zorginstituut. In het model wordt niet met de onderhandelde prijs maar met de lijstprijs gerekend. Daarnaast is TEZ/IVA op zichzelf niet kosteneffectief ten opzichte van de standaard symptomatische zorg. Dit samen heeft tot gevolg dat het Zorginstituut van mening is dat de vergelijking met TEZ/IVA een onderschatting van de ICER tot gevolg heeft. Om deze reden presenteert het Zorginstituut in de resultaten voor de CF F/F patiënten ook de vergelijking van ELX/TEZ/IVA met standaard symptomatische zorg, in aanvulling op de vergelijking met TEZ/IVA. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht een scenario toe te voegen waarin deze vergelijking wordt gemaakt. De registratiehouder is, omdat praktisch alle CF F/F patiënten TEZ/IVA of LUM/IVA gebruiken, van mening dat een dergelijk scenario niet correct is. Het Zorginstituut is van mening dat een dergelijk scenario toch informatief is in relatie met de kosteneffectiviteit van ELX/TEZ/IVA. Om deze reden heeft zij dit scenario zelf in geïnccludeerd en is dit dus een door het Zorginstituut gecreëerd scenario.

Scenario 33 – LUM/IVA en TEZ/IVA met door ZIN aanbevolen prijsdaling.

TEZ/IVA en LUM/IVA bleken in eerdere beoordelingen niet kosteneffectief te zijn en hierna is onderhandeld over de prijs van TEZ/IVA en LUM/IVA.⁽¹⁵⁾ Deze huidige prijzen zijn confidentieel en niet bekend bij het Zorginstituut. Het Zorginstituut heeft echter wel een prijsdaling van 82% op de toen geldende lijstprijs aanbevolen voor vergoeding. In dit scenario wordt uitgegaan van de destijds berekende kosteneffectieve prijs van LUM/IVA van €37.425,72 per patiënt per jaar. Omdat het Zorginstituut uitgaat van gelijke waarde van LUM/IVA en TEZ/IVA, en ook een gelijke prijs heeft aanbevolen in het verleden, wordt ook voor TEZ/IVA van deze prijs uitgegaan in dit scenario. Het Zorginstituut is van mening dat deze analyse een waardevolle toevoeging is omdat dit waarschijnlijk een betere weergave is van de werkelijkheid, omdat de prijzen van LUM/IVA en TEZ/IVA in de praktijk lager liggen dan de lijstprijs. Zoals ook in scenario 32 aangegeven kan dit voor een onderschatting van de ICER zorgen. Om deze reden heeft het Zorginstituut dit scenario zelf in geïnccludeerd en is dit dus een door het Zorginstituut gecreëerd scenario.

Scenario 34 – geen behandeling specifieke incrementele utiliteit

Zoals in sectie 2.8.2 aangegeven heeft het Zorginstituut geen inzicht de manier waarop de incrementele utiliteit van 0,08 is berekend. Om toch inzicht te krijgen in een dergelijk scenario heeft het Zorginstituut gevraagd om een scenario toe te voegen zonder incrementele utiliteit. De registratiehouder heeft dit scenario niet toegevoegd, om deze reden heeft het Zorginstituut dit zelf toegevoegd.

2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid

bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van de ELX/TEZ/IVA. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

- Het effect van ELX/TEZ/IVA op de jaarlijkse afname in ppFEV1 (van 61,5%) blijft gedurende de looptijd van het model behouden. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit effect gedurende de tijd niet af zal zwakken. Er is nog onzekerheid rondom het (behoud van) het lange termijn behandelingseffect van ELX/TEZ/IVA op ppFEV1. Het Zorginstituut heeft om deze reden twee scenario's aan de registratiehouder verzocht, één scenario waarbij bij de CFTR-modulatoren na 40/48 weken geen effect op de jaarlijkse afname in ppFEV1 is. In het tweede scenario wil het Zorginstituut graag zien dat het effect op de jaarlijkse afname na 5 jaar lineair minder wordt tot aan geen effect meer op het eind van de tijdshorizon van het model. De registratiehouder heeft een extra scenario toegevoegd (scenario 27), waarin een lagere jaarlijkse afname is meegenomen, maar heeft geen scenario toegevoegd waarbij een afzwakkende afname in ppFEV1 is aangenomen. De effecten van de afname kunnen door dit scenario geschat worden, maar het Zorginstituut is van mening dat de gevraagde scenario's informatiever waren geweest.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut heeft een kritiekpunt met betrekking tot de gevoeligheidsanalyses.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft het literatuuronderzoek dat was uitgevoerd door de beoordeling van Orkambi® (gedaan op 22 september 2015) gebruikt voor deze beoordeling, en geüpdatet door alle CF kosteneffectiviteitsstudie die sinds 2015 gepubliceerd zijn mee te nemen. De registratiehouder heeft hierbij een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase, Cochrane en EBSCO host in 2019 en 2020. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

In tabel 21 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

Tabel 21. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^a auteur en jaar van publicatie {ref}	onderzoeks-opzet (level of evidence) {ITT/PP}	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Heijerman, 2019 Studie 103 (11)	RCT, Fase III FU: 4 weken	107	12 jaar en ouder; CF door homozygote F508del mutatie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Tezacaftor/ivacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor	4 weken	Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline Secundair: absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.
Middleton, 2019 Studie 102 (12, 62)	RCT, Fase III FU: 24 weken	403	12 jaar en ouder; CF door heterozygote F508del mutatie plus een mutatie met minimale CFTR-functie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Placebo	24 weken	Primair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline Secundair: aantal pulmonaire exacerbaties, absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.

<u>Ter ondersteuning:</u> Studie 105(10, 63)	Open-label, rollover Fase III extensiestudie FU: 96 weken Tweede interim-analyse FU: 24 weken	506	Patiënten die eerder meededen aan de 102 en 103 studie.	Rollover model: Placebo → ELX/TEZ/IVA Actief → ELX/TEZ/IVA	96 weken	Werkzaamheid en veiligheid
<u>Ter ondersteuning:</u> Studie 109(64)	RCT, Fase III FU: 24 weken	175	12 jaar en ouder; CF door homozygote F508del mutatie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 1 dd 200 mg elexacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor Tezacaftor/ivacaftor 1 dd 100 mg tezacaftor 2 dd 150 mg ivacaftor	24 weken	Primair: absoluut verschil in CFQ-R symptoomscore vanaf de baseline Secundair: absoluut verschil in ppFEV1 vanaf de baseline, veiligheid en bijwerkingen.

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

Vanwege de heterogeniteit van de CF F/F en F/MF populatie in de huidige standaardbehandeling kiest het Zorginstituut er voor om de resultaten van zowel de F/F als F/MF patiënten groep afzonderlijk te presenteren. Zoals weergegeven in tabel 3 is de verdeling van de Nederlandse populatie en de gemodelleerde populatie 70,5% voor CF F/F en 29,5% voor CF F/MF. Hiernaast wordt ook het gewogen gemiddelde gepresenteerd, welke door de registratiehouder berekend is aan de hand van de bovenstaande verdeling.

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (Tabel 22) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Voor de CF F/F populatie ligt de ziektebelasting op 0,69 (95% BI 0,64-0,74), waardoor de referentiewaarde op €50.000 per QALY is. Voor de CF F/MF populatie ligt de ziektebelasting op 0,81 (95% BI 0,75-0,85), waardoor de referentiewaarde op €80.000 per QALY is.

Tabel 22: Berekening ziektebelasting van cystische fibrose met een homozygote F508del mutatie en een heterozygote F508del mutatie met een minimale functie mutatie.

Homozygote F508del-mutatie (F/F)	
Resterende QALYs met standaard behandeling	15,25
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	49,72
Absoluut QALY verlies (fair innings)	34,47
Proportional shortfall	0,69
Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)	
Resterende QALYs met standaard behandeling	9,65
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	49,71
Absoluut QALY verlies (fair innings)	40,06
Proportional shortfall	0,81

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resulteert bij CF F/F patiënten in een winst in kwaliteit van leven van 6,23 QALYs ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor. Voor CF F/MF patiënten is dit 9,93 QALYs ten opzichte van standaard symptomatische behandeling. (zie tabel 23).

Voor het gewogen gemiddelde (70,5% CF F/F en 29,5% CF F/MF) is dit 7,32 QALYs.

Tabel 23: van de toevoeging van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor of standaard symptomatische zorg, resultaten F/F en F/MF, discontering 1,5%

Homozygote F508del-mutatie (F/F)			
	<i>Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor</i>	<i>Tezacaftor/ivacaftor</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	23,74	17,76	5,98
QALYs	18,44	12,21	6,23

Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)			
	<i>Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</i>	<i>Standaard symptomatische behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	23,42	12,03	11,40
QALYs	18,17	8,23	9,93

3.3

Incrementele en totale kosten

De behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resulteert in €1.311.902 extra kosten (verdisconteerd) voor patiënten met een F/F mutatie vergeleken met de standaardbehandeling (TEZ/IVA en LUM/IVA). Voor patiënten met een F/MF mutatie is dit €2.821.423. Zie tabel 24 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

De gewogen gemiddelde (70,5% CF F/F en 29,5% CF F/MF) extra kosten van de patiëntengroepen bedraagt €1.757.211

Tabel 24: Totale en incrementele kosten van de toevoeging van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor of standaard symptomatische zorg, resultaten F/F en F/MF discontering 4%

Homozygote F508del-mutatie (F/F)			
<i>Kosten gerelateerd aan</i>	<i>ELX/TEZ/IVA</i>	<i>TEZ/IVA en LUM/IVA</i>	<i>incrementeel</i>
CFTR-modulator	€ 3.008.526	€ 1.654.159	€ 1.354.368
Niet-exacerbatie gerelateerde kosten	€ 176.634	€ 175.256	€ 1.377
Exacerbatie gerelateerd	€ 27.571	€ 62.023	-€ 34.452
Longtransplantatie	€ 4.023	€ 10.044	-€ 6.022
Productiviteitsverliezen	€ 2.825	€ 4.335	-€ 1.510
Informele zorg	€ 2.803	€ 4.986	-€ 2.183
Reiskosten	€ 1.618	€ 1.328	€ 290
Monitoring	€ 285	€ 252	€ 33
Totale kosten	€ 3.224.285	€ 1.912.383	€ 1.311.902
Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)			
<i>Kosten gerelateerd aan</i>	<i>ELX/TEZ/IVA</i>	<i>Standaard symptomatische behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
CFTR-modulator	€ 2.925.819	€ 0	€ 2.925.819
Niet-exacerbatie gerelateerde kosten	€ 174.064	€ 183.246	-€ 9.181
Exacerbatie gerelateerd	€ 29.869	€ 100.232	-€ 70.363
Longtransplantatie	€ 4.157	€ 23.864	-€ 19.707

Productiviteitsverliezen	€ 2.896	€ 5.589	-€ 2.693
Informele zorg	€ 2.840	€ 6.260	-€ 3.419
Reiskosten	€ 1.585	€ 915	€ 670
Monitoring	€ 297	€ 0	€ 297
Totale kosten	€ 3.141.528	€ 320.106	€ 2.821.423

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) worden voor zowel de CF F/F als F/MF populatie als het gewogen gemiddelde apart gepresenteerd. De gerapporteerde ICERs van de afzonderlijke groepen zijn weergegeven in tabel 25. Voor het de CF F/F patiënten rapporteert de registratiehouder een ICER van: € 219.393 per LYG en € 210.695 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling. Voor het de CF F/MF patiënten rapporteert de registratiehouder een ICER van: € 248.713 per LYG en € 285.412 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 25).

Voor het gewogen gemiddelde (70,5% CF F/F en 29,5% CF F/MF) rapporteert de registratiehouder een ICER van: € 231.884 per LYG en € 240.039 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling.

Tabel 25: Incrementele kosteneffectiviteit van de toevoeging van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus tezacaftor/ivacaftor of standaard symptomatische zorg , resultaten F/F en F/MF

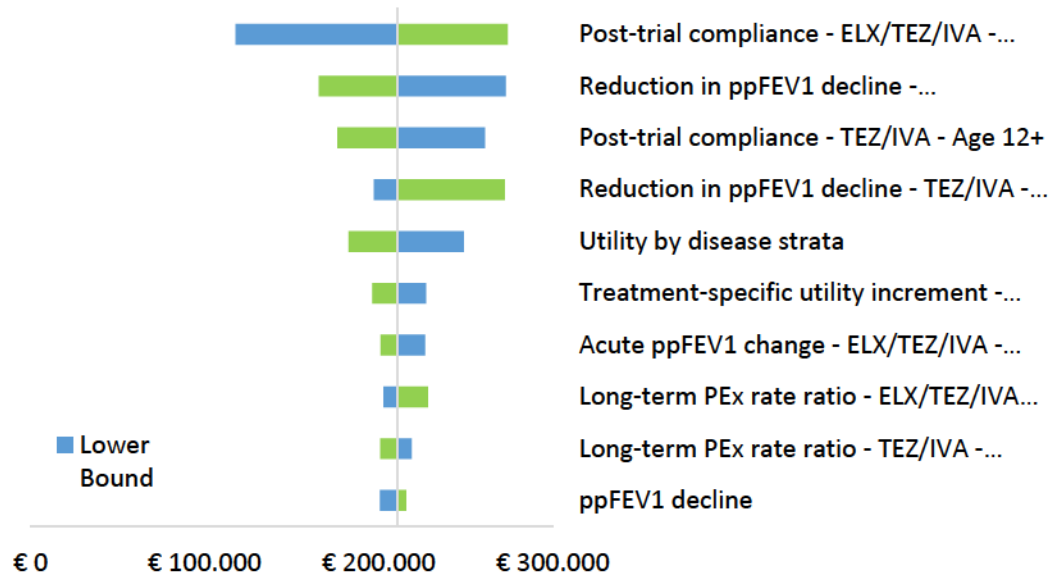
Homozygote F508del-mutatie (F/F) – vergeleken met tezacaftor/ivacaftor	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 219.393/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 210.695/QALY
Homozygote F508del-mutatie (F/F) – vergeleken met standaard symptomatische behandeling	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 248.713/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 285.412/QALY
Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 247.323/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 283.991/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

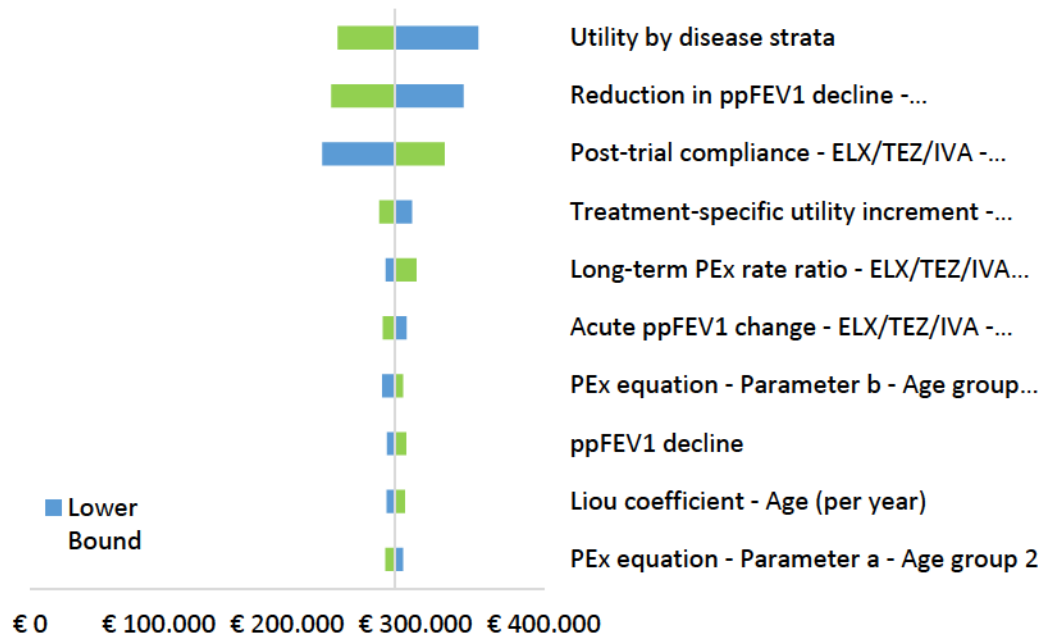
3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuren 3 en 4 geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder voor respectievelijk de CF F/F, CF F/MF. De parameter met de meeste invloed op de ICER verschilt tussen de CF F/F en CF F/MF patiënten. Voor de CF F/F patiënten en het gewogen gemiddelde is dit de therapietrouw na de eerste 24 weken. Voor de CF F/MF patiënten is dit de utiliteit

per ppFEV1 categorie. Voor beide groepen is de parameter met hierna de meeste invloed het behandelings-effect van ELX/TEZ/IVA op de jaarlijkse ppFEV₁ daling (na de trial periode van 24 weken).



Figuur 3: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse voor CF F/F patiënten, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

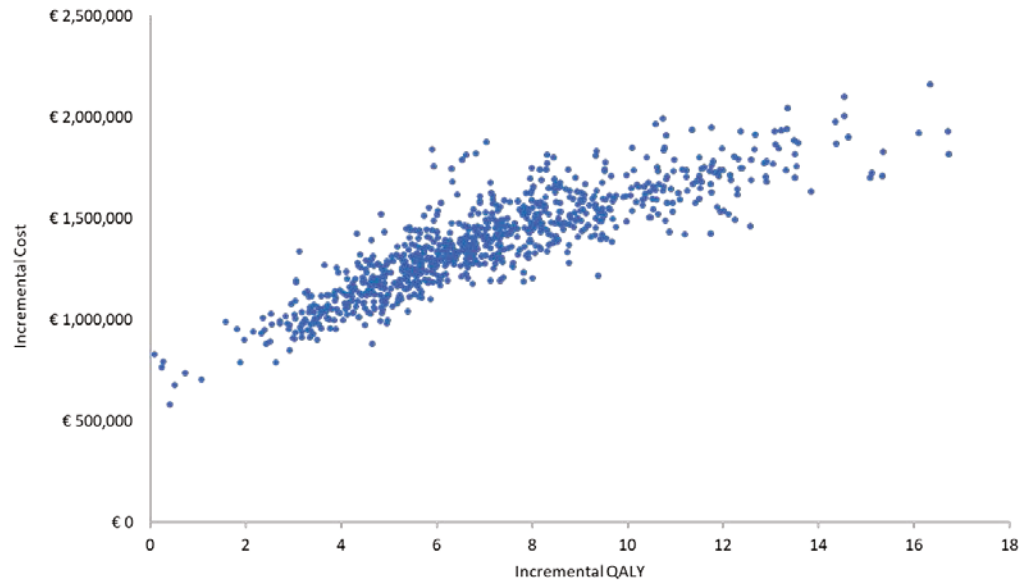


Figuur 4: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse voor CF F/MF patiënten, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

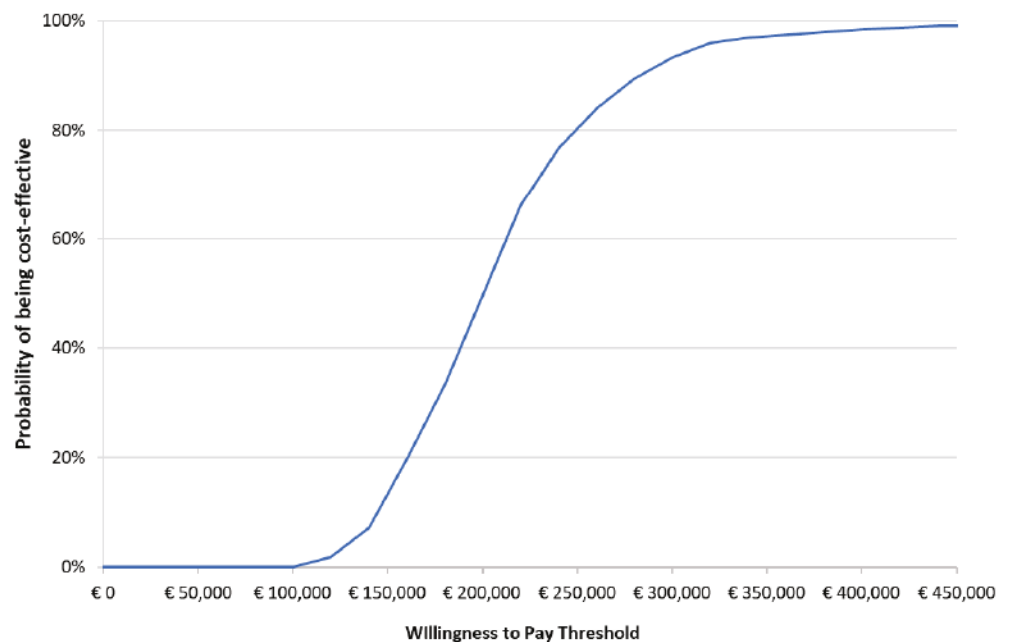
3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA) Homozygote F508del-mutatie (F/F)

Figuren 5 en 6 geven de resultaten van de PSA van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van Tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor weer voor CF F/F patiënten. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties was €227.377

per QALY (Δ Kosten €1.38.055 en Δ QALY 6.42). Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is de kans dat ELX/TEZ/IVA kosteneffectief is 0%.



Figuur 5: Incrementele kosten en effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor in CF F/F patiënten: PSA met 1000 simulaties.

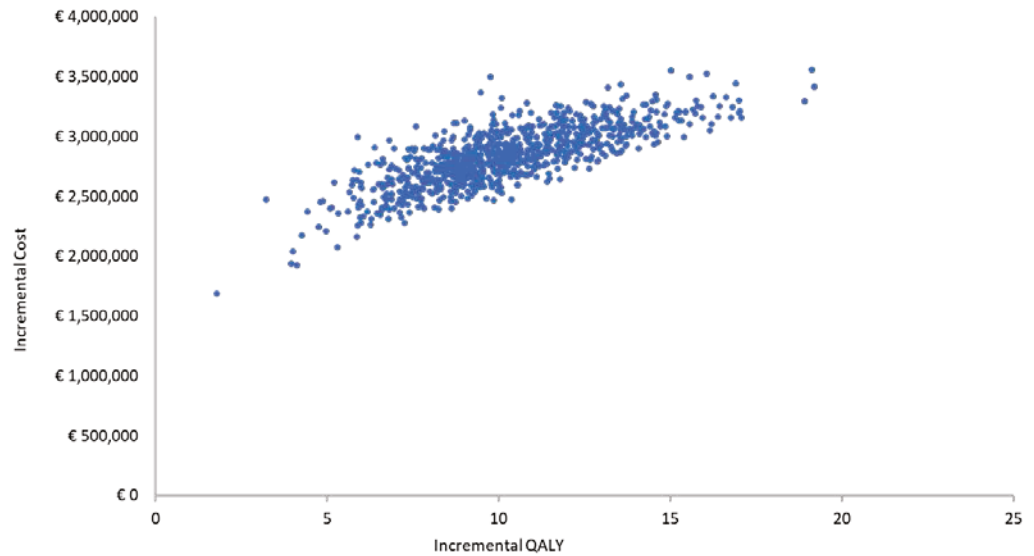


Figuur 6: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor met ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor in CF F/F (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

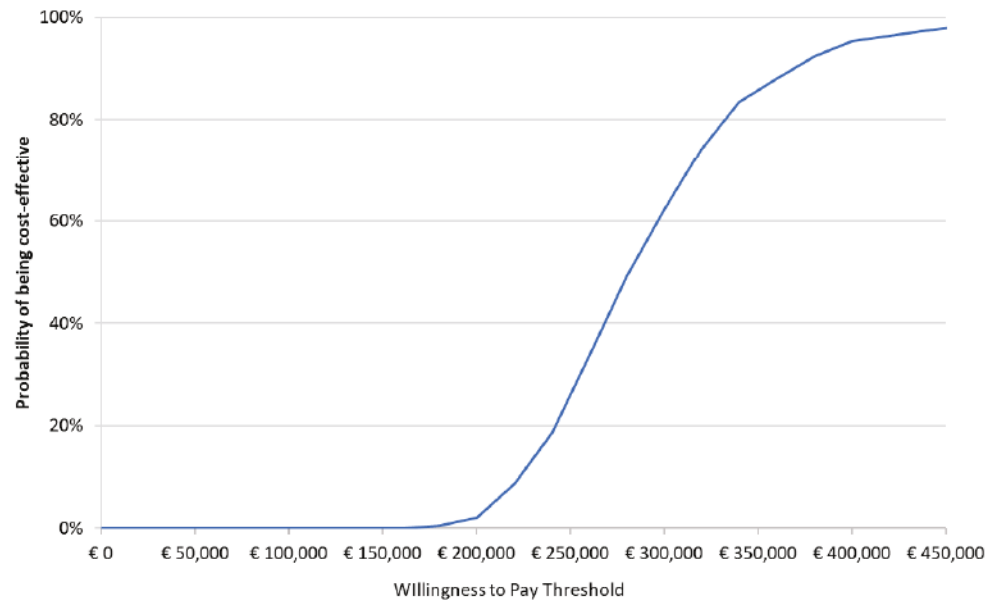
Heterozygote F508del-mutatie met een minimale functie mutatie (F/MF)

Figuur 7 en 8 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van standaard symptomatische behandeling weer voor CF F/MF patiënten. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties was €297.800 per QALY (Δ Kosten €2.799.938 en Δ QALY 9,87).

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat ELX/TEZ/IVA kosteneffectief is 0%.



Figuur 7: Incrementele kosten en effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van standaard symptomatische behandeling: PSA met 1000 simulaties.



Figuur 8: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ten opzichte van standaard symptomatische zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 26 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. In tabel 26 zijn de resultaten van de scenarioanalyses voor de CF F/F patiëntengroep weergegeven, in tabel 27 de resultaten van de CF F/MF patiënten.

Tabel 26: Resultaten scenarioanalyses CF F/F patiënten

Scenario	Δ kosten	Δ QALYs	Mediane overleving ELX/TEZ/IVA patiënten (jaren)	ICER (€ per QALY), gedisconteerd	% verschil vs. base case (€/QALY)
Base case	€ 1.311.902	6,23	56,06	€ 210.695	-
1 Gompertz mortaliteit distributie	€ 1.019.661	4,78	43,43	€ 213.405	+1,3%
2 Alternatieve CF overlevingsdata	€ 1.328.036	6,31	52,88	€ 210.558	-0,07%
3 CPH coefficient voor B. cepacia	€ 1.311.902	6,23	56,06	€ 210.695	0,00%
4 Liou 2020 logistische regressie coëfficiënten	€ 1.317.460	6,30	56,32	€ 209.003	-0,8%
5 Liou 2001 CPH coëfficiënten	€ 1.321.166	6,40	57,98	€ 206.554	-2,0%
6 ppFEV1 afname in Bsc gebaseerd op Caley et al.	€ 1.360.210	6,94	58,89	€ 195.877	-7,0%
7 Inclusie van lange-termijn effectiviteitsdata voor F/F CF patiënten	€ 1.323.669	6,30	56,22	€ 210.022	-0,3%
8 Inclusie van lange-termijn effectiviteitsdata voor F/F en F/MF CF patiënten	€ 1.323.669	6,30	56,22	€ 210.022	-0,3%
9 Startleeftijd cohort 12 jaar	€ 1.495.342	7,71	65,87	€ 193.982	-7,9%
10 Cohort met een baseline ppFEV1 van ≥70%	€ 1.346.018	6,56	55,92	€ 205.089	-2,7%
11 Utiliteiten op basis van TRAFFIC/TRANSPORT CFQ-R8D	€ 1.311.902	6,93	56,06	€ 189.308	-10,2%
12 Utiliteiten op basis van TRAFFIC/TRANSPORT SF-6D	€ 1.311.902	7,30	56,06	€ 179.653	-14,7%
13 Utiliteiten op	€ 1.311.902	6,85	56,06	€ 191.571	-9,1%

basis van EVOLVE CFQ-R8D						
14	Utiliteiten op basis van EVOLVE SF-6D	€ 1.311.902	6,77	56,06	€ 193.734	-8,1%
15	Alternatieve incrementele utiliteit (0,04)	€ 1.311.902	5,32	56,06	€ 246.555	+17,0%
16	Alternatieve incrementele utiliteit (0,12)	€ 1.311.902	7,13	56,06	€ 184.080	-12,6%
17	Korting geneesmiddelprijs na afloop patent	€ 1.216.065	6,23	56,06	€ 188.483	-10,5%
18	Exclusie van ziektekosten bij extra overleving	€ 1.284.054	6,23	56,06	€ 206.223	-2,1%
19	Exclusie van vermindering van kosten bij patiënten die behandeld worden met een CFTR-modulator	€ 1.320.092	6,23	56,06	€ 212.010	+0,6%
20	Alternatieve kosten voor geneesmiddelen in standaard symptomatische behandeling. (50%)	€ 1.312.400	6,23	56,06	€ 210.775	+0,04%
21	Alternatieve kosten voor geneesmiddelen in standaard symptomatische behandeling. (200%)	€ 1.310.907	6,23	56,06	€ 210.535	-0,08%
22	Inclusie van kosten voor levenseinde	€ 1.311.846	6,23	56,06	€ 210.686	-0,004%
23	Indirecte medische kosten	€ 1.323.324	6,23	56,06	€ 212.529	+0,9%
24	CFTR-modulator prijs gebaseerd op 100% TEZ/IVA	€ 1.174.964	6,23	56,06	€ 188.702	-10,4%
25	Differentiatie in effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA	€ 1.174.964	6,23	56,06	€ 188.702	-10,4%
26	Nederlandse	€ 1.354.472	6,75	55,77	€ 210.695	-4,8%

karakteristieken F/F patiënten					
27 Lange termijn reductie in ppFEV1 afname 47,1%	€ 1.233.770	5,63	52,50	€ 200.528	-4,8%
28 Hogere therapietrouw	€ 1.488.131	6,23	56,06	€ 219.051	+4,0%
29 Alternatieve disutiliteiten bijwerkingen van 0,1	€ 1.311.902	6,24	56,06	€ 238.998	+13,4%
30 Alternatieve disutiliteiten bijwerkingen van 0,5	€ 1.311.902	6,30	56,06	€ 210.215	-0,2%
31 Geen kostenreductie in overige farmacotherapie kosten	€ 1.317.054	6,23	56,06	€ 208.317	-1,1%
32 Vergelijking met standaard symptomatische zorg	€ 2.897.798	10,15	56,06	€ 285.412	+35,5%
33 LUM/IVA en TEZ/IVA met door ZIN aanbevolen prijsdaling.	€ 2.605.709	6,23	56,06	€ 414.484	+96,7%
34 Geen incrementele behandeling specifieke utiliteit.	€ 2.897.798	4,42	56,06	€ 297.125	+41,0%

Tabel 27: Resultaten scenarioanalyses CF F/MF patiënten

Scenario	Δ kosten	Δ QALYs	Mediane overleving ELX/TEZ/IVA patiënten (jaren)	ICER (€ per QALY), gediscoteerd	% verschil vs. base case (€/QALY)
Base case	€ 2.821.423	9,93	55,35	€ 283.991	-
1 Gompertz mortaliteit distributie	€ 2.093.132	7,25	43,10	€ 288.725	+1,7%
2 Alternatieve CF overlevingsdata	€ 2.787.496	9,83	52,96	€ 283.534	-0,2%
3 CPH coefficient voor B. cepacia	€ 2.821.423	9,93	55,35	€ 283.991	0,00%
4 Liou 2020 logistische regressie	€ 2.833.029	10,03	55,67	€ 282.543	-0,5%

coëfficiënten						
5	Liou 2001 CPH coëfficiënten	€ 2.844.781	9,90	57,56	€ 287.496	1,2%
6	ppFEV1 afname in Bsc gebaseerd op Caley et al.	€ 2.942.299	10,74	59,21	€ 273.871	-3,6%
7	Inclusie van lange- termijn effectiviteitsdata voor F/F CF patiënten	€ 2.821.423	9,93	55,35	€ 283.991	0,00%
8	Inclusie van lange- termijn effectiviteitsdata voor F/F en F/MF CF patiënten	€ 2.841.327	10,08	55,61	€ 281.930	-0,7%
9	Startleeftijd cohort 12 jaar	€ 3.557.793	13,60	65,10	€ 261.528	-7,9%
10	Cohort met een baseline ppFEV1 van ≥70%	€ 3.029.223	11,17	55,63	€ 271.091	-4,5%
11	Utiliteiten op basis van TRAFFIC/TRANSPORT CFQ-R8D	€ 2.821.423	11,35	55,35	€ 248.595	-12,5%
12	Utiliteiten op basis van TRAFFIC/TRANSPORT SF-6D	€ 2.925.819	12,23	55,35	€ 230.698	-18,8%
13	Utiliteiten op basis van EVOLVE CFQ-R8D	€ 2.925.819	11,25	55,35	€ 250.880	-11,7%
14	Utiliteiten op basis van EVOLVE SF-6D	€ 2.821.423	11,11	55,35	€ 253.893	-10,6%
15	Alternatieve incrementele utiliteit (0,04)	€ 2.821.423	9,05	55,35	€ 311.767	+9,8%
16	Alternatieve incrementele utiliteit (0,12)	€ 2.821.423	10,81	55,35	€ 260.926	-8,1%
17	Korting geneesmiddelprijs na afloop patent	€ 2.446.049	9,93	55,35	€ 246.208	-13,3%
18	Exclusie van ziektelkosten bij extra overleving	€ 2.725.376	9,93	55,35	€ 274.323	-3,4%

19	Exclusie van vermindering van kosten bij patiënten die behandeld worden met een CFTR-modulator	€ 2.882.174	9,93	55,35	€ 290.106	+2,2%
20	Alternatieve kosten voor geneesmiddelen in standaard symptomatische behandeling. (50%)	€ 2.823.136	9,93	55,35	€ 284.163	+0,06%
21	Alternatieve kosten voor geneesmiddelen in standaard symptomatische behandeling. (200%)	€ 2.817.997	9,93	55,35	€ 283.646	-0,1%
22	Inclusie van kosten voor levenseinde	€ 2.821.322	9,93	55,35	€ 283.981	-0,004%
23	Indirecte medische kosten	€ 2.843.530	9,93	55,35	€ 286.216	+0,8%
24	CFTR-modulator prijs gebaseerd op 100% TEZ/IVA	€ 2.821.423	9,93	55,35	€ 283.991	0,00%
25	Differentiatie in effectiviteit van TEZ/IVA en LUM/IVA	€ 1.789.244	7,57	55,85	€ 283.991	0,00%
26	Nederlandse karakteristieken F/F patiënten	€ 2.950.470	10,44	55,52	€ 282.554	-0,5%
27	Lange termijn reductie in ppFEV1 afname 47,1%	€ 2.651.115	8,37	52,68	€ 316.651	+11,5%
28	Hogere therapietrouw	€ 3.195.227	9,93	55,35	€ 321.616	+13,2%
29	Alternatieve disutiliteiten bijwerkingen van 0,1	€ 2.821.423	9,96	55,35	€ 283.272	-0,3%
30	Alternatieve disutiliteiten bijwerkingen van 0,5	€ 2.821.423	10,06	55,35	€ 280.431	-1,3%
31	Geen kostenreductie in overige farmacotherapie kosten	€ 2.857.901	9,93	55,35	€ 287.663	+1,3%

32 Geen incrementele behandeling specifieke utiliteit.	€ 2.821.423	8,16	56,06	€ 345.656	+21,7%
--	-------------	------	-------	-----------	--------

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder geeft aan dat alle PSA iteraties ICERs laat zien die ver boven de referentiewaarde van €50.000/€80.000 per QALY liggen, waardoor er geen waarde is in het uitvoeren van additioneel onderzoek.

Discussiepunten resultaten

- Het Zorginstituut merkt op dat in de scenario's waarin disutiliteiten toegekend zijn aan de bijwerkingen het aantal QALY's groter is dan in de base-case, zowel bij de CF F/F en F/FM groep. Het Zorginstituut vraagt zich af hoe dit kan, want dit zou lager moeten liggen dan de base-case.

Conclusie:

Het Zorginstituut heeft voldoende vertrouwen in de gepresenteerde resultaten, met uitzondering van scenario 29 en 30.

4 Discussie en Conclusies

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, 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. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op het volgende aspect:

- Het Zorginstituut is kritisch op de extra incrementele utiliteit (van 0,08) die door de registratiehouder wordt toegekend aan patiënten die met ELX/TEZ/IVA behandeld worden. De methode waarop dit berekend is kan niet worden gecontroleerd door het Zorginstituut. Het Zorginstituut blijft het hiernaast onlogisch vinden dat deze studie niet bruikbaar is om de utiliteiten van het model te bepalen maar wel bruikbaar om een incrementele utiliteit te bepalen. Om deze reden heeft het Zorginstituut zelf een scenario toegevoegd waarin deze incrementele utiliteit op 0 is gezet.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij het volgende aspect in het model:

- Het Zorginstituut merkt op dat de gemodelleerde homozygote F/F patiëntenpopulatie in het model afwijkt van de Nederlandse homozygote F/F patiëntenpopulatie dat daadwerkelijk behandeld zal worden. In de praktijk zullen deze patiënten behandeling met TEZ/IVA of LUM/IVA ontvangen alvorens te starten met ELX/TEZ/IVA, terwijl de registratiehouder in het model gebruik maakt van behandel-naïeve patiëntprofielen (gebaseerd op de EVOLVE, TRAFFIC en TRANSPORT studies). De registratiehouder geeft aan dat dit noodzakelijk is vanwege de structuur van het model.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het effect van ELX/TEZ/IVA op de jaarlijkse afname in ppFEV1 (van 61,5%) blijft gedurende de looptijd van het model behouden. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit effect gedurende de tijd niet af zal zwakken. Er is nog onzekerheid rondom het (behoud van) het lange termijn behandel-effect van ELX/TEZ/IVA op ppFEV1. Het Zorginstituut heeft om deze reden twee scenario's aan de registratiehouder verzocht, één scenario waarbij bij de CFTR-modulatoren na 40/48 weken geen effect op de jaarlijkse afname in ppFEV1 is. In het tweede scenario had het Zorginstituut graag gezien dat het effect op de jaarlijkse afname na 5 jaar lineair minder wordt tot aan geen effect meer op het eind van de tijdshorizon van het model. De registratiehouder heeft een extra scenario toegevoegd waarin een lagere jaarlijkse afname in ppFEV1 is aangenomen (scenario 27), maar heeft geen rekening gehouden met een afzwakkende afname in ppFEV1. De effecten van aannames omtrent de jaarlijkse afname in ppFEV1 op de uitkomsten van het farmaco-economische model kunnen door dit scenario geschat worden, maar het Zorginstituut is van

- mening dat de gevraagde scenario's informatiever waren geweest.
- Vanwege het ontbreken aan bewijs voor langdurige effecten op het aantal exacerbaties van ELX/TEZ/IVA heeft het Zorginstituut de registratiehouder om een scenario verzocht waarin het effect op exacerbaties van de CFTR-modulatoren niet is meegenomen. De registratiehouder gaat hier niet mee akkoord omdat zij van mening is dat hier geen gebrek aan bewijs is. Het Zorginstituut gaat hier echter niet mee met de argumentatie van de registratiehouder omdat zij van mening is dat de huidige studies onvoldoende bewijslast hebben. Hierdoor ziet het Zorginstituut dit als een limitatie van de beoordeling.
 - De registratiehouder gaat uit van een gelijk behandelingseffect in de periode dat de F/F patiënten 99,70% en de F/MF patiënten 98,80% therapietrouw hebben (eerste 24 weken) en in de periode hierna. De periode hierna heeft volgens de registratiehouder een 88% therapietrouw in beide groepen, waarbij het niet onwaarschijnlijk is dat dit voor een kleiner behandelingseffect zorgt. Hierdoor is de effectiviteit na 24 weken in het model mogelijk overschat. De reductie in kosten door de lagere therapietrouw neemt de registratiehouder wel mee in haar berekening (zie sectie 2.8.3). Op verzoek van het Zorginstituut is een scenario toegevoegd waarin de therapietrouw hoger is (scenario 28). Het Zorginstituut blijft echter van mening dat het wel meetellen van lagere kosten door een lagere therapietrouw, maar het niet meetellen van lagere effectiviteit door lagere therapietrouw niet correct is.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van ELX/TEZ/IVA in combinatie met ivacaftor bij de behandeling van de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-gen of die heterozygoot zijn voor F508del in het CFTR-gen met een minimale functie-mutatie van voldoende methodologische kwaliteit is.

Wanneer voor de CF F/F patiënten wordt uitgegaan van een deterministische ICER van €210.695/QALY dan zou de prijs met ongeveer 30% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 per QALY te vallen.

Wanneer voor de CF F/MF patiënten wordt uitgegaan van een deterministische ICER van €283.991/QALY dan zou de prijs met ongeveer 70% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

5 Literatuur

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (Kaftrio). 2020.
2. CFTR2.org. Clinical and functional translation of CFTR. Baltimore: Johns Hopkins University; 2019 [Beschikbaar via: <http://www.cftr2.org/>].
3. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Data on people with cystic fibrosis in the Netherlands - Annual report for 2019. 2020.
4. NVALT and CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis 2008.
5. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Data on people with cystic fibrosis in the Netherlands - Annual report for 2018. 2019.
6. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Nederlandse CF patiëntenregister. 2020.
7. Ent CK, Heijerman HGM. Letter concerning the estimate number of patients in the Netherlands eligible for kaftrio 2020.
8. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas - Cystische fibrose [25-11-2020]. Beschikbaar via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/cystische_fibrose.
9. Sutharsan S BE, Duckers J, et al. 24-week efficacy and safety of ELX/TEZ/IVA in people with CF homozygous for F508del-CFTR: A phase 3b randomized controlled study. Deutsche Mukoviszidose Tagung. 2020.
10. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, 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.
11. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, 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(10212):1940-8.
12. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(19):1809-19.
13. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(21):2013-23.
14. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-31.
15. Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®). 2019.
16. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Indirect Treatment Comparison - ELX/TEZ/IVA data on file. 2020.
17. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
18. Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6602.
19. UK Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2008. 2009.
20. McGarry LJ LA, Chandler C, et al.,. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis (CF) treated with the CF

- transmembrane conductance regulator modulator (CFTRm) ivacaftor using US CF Foundation patient registry (USCFFPR) data. . Accepted for oral presentation at ISPOR 2020 2020.
21. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros.* 2020;19(1):68-79.
 22. Cystic Fibrosis Registry of Ireland (CFRI). Annual Report 2013.
 23. Vertex. VXR-HQ-20-00306 CF Projected Survival Curves (Irish Registry data). 2017.
 24. Vertex. CF Projected Survival Curves (UK Registry data). 2017.
 25. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(8):663-75.
 26. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:139.
 27. Vertex. Results from Interim Analysis 2 (IA2) of Study VX17-445-105. 2020.
 28. Caley L, Smith L, White H, Peckham DG. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: Data from the UK CF registry. *J Cyst Fibros.* 2020.
 29. Flume PA BR, Downey DG, et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥ 12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. North American Cystic Fibrosis Conference, Nashville, TN; October 31-November 2 2019.
 30. Sawicki GS KM ME, Moss RB, Lubarsky B, Suthoff E, et al. Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (CF) having a residual function gene mutation (poster). American Thoracic Society International Conference 2017.
 31. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(7):836-42.
 32. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
 33. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, 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(18):1-106.
 34. Dwight M, & Marshall, B. CFTR modulators: transformative therapies for cystic fibrosis. . *Journal Of Managed Care & Specialty Pharmacy,* 27(2), 281-284 doi: 1018553/jmcp2021272281. 2021.
 35. Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1789-94.
 36. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Data on people with cystic fibrosis in the Netherlands - Annual report for 2017. 2018.
 37. The International Society for Heart and Lung Transplantation. Adult Lung Transplantation Statistics 2016. 2016.
 38. M MV, K MV, S MAAE, de Wit GA, Prenger R, E AS. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health.* 2016;19(4):343-52.
 39. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):63.
 40. Acaster S MC, Rowen D, et al. . Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire—Revised Preference Based Scoring Algorithm (CFQ-R-8D). North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC); October 31-November 2 2019; Nashville, TN.

41. Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:33-.
42. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ivacaftor/tezacaftor in combinatie met ivacaftor voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose. 2020.
43. McGarry L, Lopez, A., Booth, J., Yuan, J., Morlando Geiger, J., Lou, Y., & Moskowitz, S. Application of the CFQ-R-8D to Estimate Utility Benefit of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in People with Cystic Fibrosis (CF). . Virtual ISPOR Europe 20202020.
44. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enkevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. *Chest*. 1998;113(1):124-30.
45. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. The Clinical and Economic Burden of Illness (BOI) in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous for the F508del CF Transmembrane Conductance Regulator Mutation - UK. Vertex Data on File, Academic in Confidence. 2015.
46. Hakkaart- van Roijen L TSaBC. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Bijlage 1: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
47. College voor Zorgverzekeringen. Handleiding voor kostenonderzoek - Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010.
48. IMS Health. Healthcare Utilization study of Cystic Fibrosis patients in the Netherlands. Vertex data on file. 2015.
49. Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):773-9.
50. Mariam Hassan B, PhD; Machaon M. Bonafede, PhD, MPH; Brendan L. Limone, PharmD; Paul S. Hodgkins, PhD, MSc; Ellison D. Suthoff, MBA; Gregory S. Sawicki, MD. Reduction in Pulmonary Exacerbations After Initiation of Ivacaftor: A Retrospective Cohort Study Among Patients With Cystic Fibrosis Treated in Real-World Settings. 39th European Cystic Fibrosis Conference, Basel, Switzerland, 8-11 June 2016. 2016.
51. Zorginstituut Nederland. Aantal DDD's per gebruiker 2015-2019 voor ATC-subgroep R05CB13 : Deoxyribonuclease. 2020.
52. Star-shl. Tarieven 2020 [Beschikbaar via: <https://www.star-shl.nl/patient/tarieven/?tariefgroep=laboratoriumdiagnostiek>].
53. Hakkaart- van Roijen L, Tan S, Bouwmans C. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Bijlage 1: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
54. Nederlandse Zorgautoriteit. Nederlandse Zorgautoriteit. NZa Zorgapplicatie [Beschikbaar via: <https://zorgproducten.nza.nl/Home.aspx>].
55. van Baal PH, Wong A, Slobbe LJ, Polder JJ, Brouwer WB, G.A. dW. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(3):175-87.
56. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Bijlage 1: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
57. Overheid.nl. Algemene Ouderdomswet 2018 [Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0002221/2018-01-01.>].
58. CBS. <https://statline.cbs.nl/Statweb/>. 2017.
59. Dilokthornsakul P, Hansen RN, Campbell JD. Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Eur Respir J*.

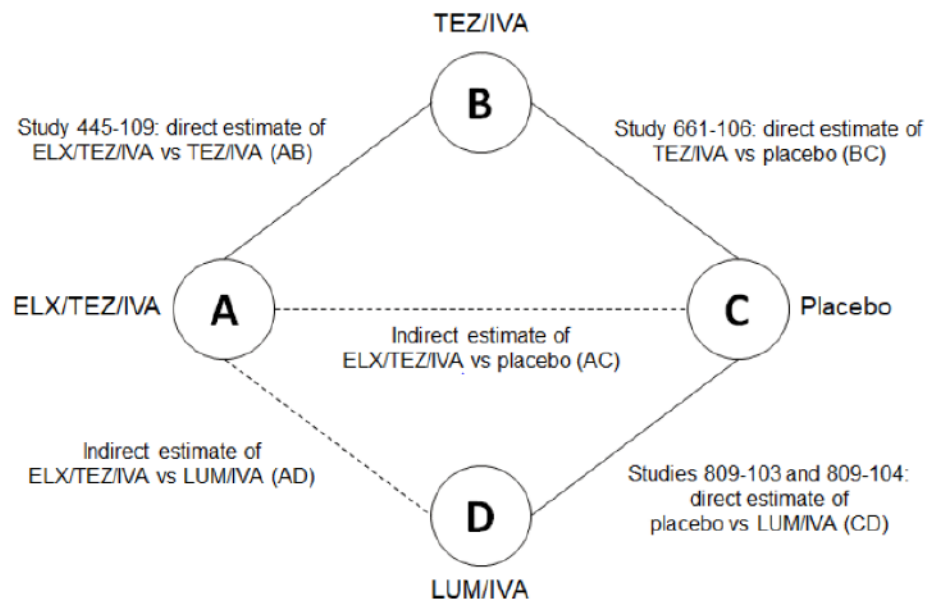
2016;47(6):1697-705.

60. Dilokthornsakul P, Patidar M, Campbell JD. Forecasting the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients with Homozygous phe508del Mutation. *Value Health*. 2017;20(10):1329-35.
61. Mukuria C RD, Brazier J, et al. Comparison of the psychometric performance of a new condition-specific preference-based measure derived from the CFQ-R (CFQ-R-8D) to EQ-5D-3L and SF-6D to evaluate health-related quality-of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (CF). *ISPOR Europe*; November 16-19, 2020; Online. 2020.
62. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
63. Interim Analysis Summary. Protocol VX17-445-105 Interim Analysis 2. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. 2020.
64. Clinical Study Report. Protocol VX18-445-109. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. 2020.

6 Bijlagen

Bijlage 1: Indirect treatment comparison (16)

Figure 1: Overview of ITC Design



Note: The ITCs for ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA and ELX/TEZ/IVA vs. placebo were conducted using Bucher's Method.
KEY: ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; ITC = indirect treatment comparison; LUM/IVA = lumacaftor/ivacaftor; PBO = placebo; TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor.

Table 1. Study design of Phase 3 RCTs contributing to the ITC conducted in F/F patients

	Study 109	EVOLVE	TRAFFIC/TRANSPORT
Study Population	Patients homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> mutation and ≥12 years of age	Patients homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> mutation and ≥12 years of age	Patients homozygous for the <i>F508del-CFTR</i> mutation and ≥12 years of age
Duration			
Active Run-in Period	4 weeks with TEZ/IVA	None	None
Treatment Period	24 weeks	24 weeks	24 weeks
Treatment Groups	<ul style="list-style-type: none"> ELX/TEZ/IVA TEZ/IVA 	<ul style="list-style-type: none"> TEZ/IVA Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> LUM/IVA (two different dosing groups) Placebo
Baseline ppFEV₁ inclusion criteria	40%-90%	40%-90%	40%-90%
Schedule of assessments during treatment period	D1, D15, W4, every 4 weeks thereafter	D1, D15, W4, every 4 weeks thereafter	D1, D3, D15, W4, every 4 weeks thereafter
Sample Size	ELX/TEZ/IVA: 87 TEZ/IVA: 88	TEZ/IVA: 248 Placebo: 256	LUM/IVA: 369 Placebo: 371
Primary Efficacy Endpoint	Absolute change in CFQ-R RD score from baseline through Week 24	Absolute change from baseline in ppFEV ₁ through Week 24	Absolute change from baseline in ppFEV ₁ at Week 24 (as assessed by the average absolute change at Weeks 16 and 24)
Other Efficacy Endpoints	SwCl, ppFEV ₁ , BMI, WFAZ, CFQ-R (Did not include PEx as an efficacy endpoint)	SwCl, PEx, BMI, WFAZ, CFQ-R	PEx, BMI, WFAZ, CFQ-R (Did not capture SwCl)

KEY: BMI = body mass index; CFQ-R = cystic fibrosis questionnaire - revised; D = Day; ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; LUM/IVA = lumacaftor/ivacaftor; PEx = pulmonary exacerbation; ppFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume over 1 second; RD = Respiratory Domain; SwCl=sweat chloride; TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor; W = Week; WFAZ = weight-for-age z-score
References: Vertex (4), Taylor-Cousar, Munck (5), Wainwright, Elborn (6)

Table 2: Demographic and baseline clinical characteristics of patients in Phase 3 RCTs contributing to the F/F ITC patients

	Study 109		EVOLVE		TRAFFIC/TRANSPORT	
	TEZ/IVA (N = 88)	ELX/TEZ/IVA (N = 87)	Placebo (N = 256)	TEZ/IVA (N = 248)	Placebo (N = 371)	LUM/IVA (N = 369)
Demographics						
Sex, n (%)						
Male	43 (48.9)	44 (50.6)	131 (51.2)	127 (51.2)	190 (51.2)	187 (50.7)
Female	45 (51.1)	43 (49.4)	125 (48.8)	121 (48.8)	181 (48.8)	182 (49.3)
Age at screening (years)						
Mean (SD)	27.6 (11.0)	27.8 (11.8)	25.7 (9.5)	26.9 (11.2)	25.3 (10.4)	25.2 (9.6)
Median	27.7	25.7	25.0	25.0	23.0	24.0
Age group at screening, n (%)						
≥12 to <18	27 (30.7)	25 (28.7)	58 (22.7)	58 (23.4)	98 (26.4)	98 (26.6)
≥18	61 (69.3)	62 (71.3)	198 (77.3)	190 (76.6)	273 (73.6)	271 (73.4)
Baseline clinical characteristics						
ppFEV ₁						
Mean (SD)	64.2 (15.1)	63.0 (16.7)	59.6 (15.0)	58.8 (14.0)	59.5 (13.2)	59.8 (13.6)
BMI (kg/m ²)						
Mean (SD)	21.92 (3.89)	21.17 (3.43)	21.12 (2.88)	20.96 (2.95)	21.02 (2.92)	21.50 (3.03)
Sweat chloride (mmol/L)						
Mean (SD)	89.8 (11.7)	89.0 (12.2)	100.5 (10.2)	101.3 (10.9)	N/A	N/A
CFQ-R RD score						
Mean (SD)	73.1 (17.6)	71.2 (19.6)	69.9 (16.6)	70.1 (16.8)	68.8 (17.3)	68.3 (18.0)

KEY: BMI = body mass index; CFQ-R = cystic fibrosis questionnaire - revised; D = Day; ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; LUM/IVA = lumacaftor/ivacaftor; N/A = not available; PEx = pulmonary exacerbation; ppFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume over 1 second; RD = Respiratory Domain; SD = standard deviation; TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor
References: Vertex (7), Vertex (8)

Table 3: ELX/TEZ/IVA vs. placebo and ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA indirect treatment comparison results, respectively

Endpoint	Study 109* ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA (N = 175) LS mean between- group difference (95% CI), P value	EVOLVE* TEZ/IVA vs. Placebo (N = 504) LS mean between- group difference (95% CI), P value	ELX/TEZ/IVA vs. Placebo Bucher's mean between-group difference (95% CI), P value	TRAFFIC/TRANSPORT* LUM/IVA vs. Placebo (N = 740) LS mean between-group difference (95% CI), P value	ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA Bucher's mean between- group difference (95% CI), P value
Absolute change in ppFEV ₁ from baseline through 24 weeks	10.2 (8.2, 12.1) < 0.0001	3.9 (3.1, 4.8) < 0.0001	14.1 (11.9, 16.2) < 0.0001	2.8 (1.9, 3.6) < 0.0001	11.3 (9.0, 13.6) < 0.0001
Absolute change in sweat chloride from baseline through 24 weeks	-42.9 (-46.3, -39.5) < 0.0001	-10.1 (-11.4, -8.6) < 0.0001	-53.0 (-56.0, -49.4) < 0.0001	--	--
Absolute change in BMI (kg/m ²) from baseline at 24 weeks	1.44 (1.07, 1.82) < 0.0001	0.06 (-0.06, 0.16) 0.4025	1.50 (1.11, 1.89) < 0.0001	0.23 (0.09, 0.37) 0.0017	1.27 (0.85, 1.69) < 0.0001
Absolute change in weight-for-age z-score ^b from baseline at 24 weeks	0.40 (0.31, 0.49) < 0.0001	0.01 (-0.03, 0.05) 0.6730	0.41 (0.31, 0.51) < 0.0001	0.06 (0.02, 0.11) 0.0060	0.35 (0.24, 0.46) < 0.0001
Absolute change from baseline through 24 weeks in CFQ-R domain score:					
Respiratory symptoms	16.0 (11.9, 20.1) < 0.0001	4.9 (2.6, 7.2) < 0.0001	20.9 (16.2, 25.6) < 0.0001	4.6 (2.6, 6.6) < 0.0001	16.3 (11.2, 21.3) < 0.0001
Physical functioning	8.2 (4.4, 12.0) < 0.0001	3.9 (1.8, 6.1) 0.0004	12.1 (7.8, 16.4) < 0.0001	2.9 (1.0, 4.8) 0.0028	9.2 (4.5, 13.6) 0.0001
Vitality	7.2 (2.3, 12.2) 0.0047	1.3 (-1.2, 3.9) 0.2920	8.6 (3.0, 14.1) 0.0024	2.2 (0.1, 4.2) 0.0382	6.4 (0.5, 12.3) 0.0329
Emotional functioning	3.6 (0.4, 7.2) 0.0274	0.4 (-1.4, 2.2) 0.6836	4.2 (0.4, 8.0) 0.0311	2.1 (0.8, 3.5) 0.0044	2.2 (-1.9, 6.2) 0.3019
Body image	2.9 (-0.9, 6.7) 0.1363	-0.5 (-2.4, 1.5) 0.6325	2.4 (-1.8, 6.7) 0.2636	0.1 (-1.8, 2.0) 0.9170	2.3 (-2.4, 7.0) 0.3306

Endpoint	Study 109* ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA (N = 175) LS mean between- group difference (95% CI), P value	EVOLVE* TEZ/IVA vs. Placebo (N = 504) LS mean between- group difference (95% CI), P value	ELX/TEZ/IVA vs. Placebo Bucher's mean between-group difference (95% CI), P value	TRAFFIC/TRANSPORT* LUM/IVA vs. Placebo (N = 740) LS mean between-group difference (95% CI), P value	ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA Bucher's mean between- group difference (95% CI), P value
Eating problems	4.1 (0.5, 7.7) 0.0268	1.4 (-0.4, 3.2) 0.1325	5.5 (1.5, 9.5) 0.0075	1.4 (-0.3, 3.1) 0.1043	4.0 (-0.3, 8.4) 0.0683
Treatment burden	5.8 (2.1, 9.6) 0.0023	3.7 (1.8, 5.6) 0.0002	9.6 (5.4, 13.7) < 0.0001	0.1 (-1.8, 2.0) 0.9281	9.5 (4.9, 14.1) < 0.0001
Health perceptions	9.3 (4.6, 14.0) 0.0001	3.2 (0.9, 5.5) 0.0051	12.5 (7.3, 17.6) < 0.0001	4.0 (2.0, 6.1) 0.0001	8.5 (2.9, 14.0) 0.0029
Weight	9.9 (3.7, 16.2) 0.0020	0.6 (-3.1, 4.0) 0.6757	10.8 (3.4, 18.1) 0.0040	1.3 (-2.1, 4.7) 0.4461	9.5 (1.4, 17.6) 0.0218
Digestive symptoms	0.8 (-3.0, 4.7) 0.6640	-0.8 (-3.0, 1.5) 0.4902	0.1 (-4.4, 4.5) 0.9795	-1.4 (-3.5, 0.6) 0.1634	1.5 (-3.4, 6.4) 0.5443
Role functioning	6.6 (2.3, 10.9) 0.0030	1.5 (-0.6, 3.6) 0.1527	8.1 (3.4, 12.9) 0.0008	2.9 (1.1, 4.6) 0.0014	5.3 (0.2, 10.3) 0.0419
Social functioning	5.4 (1.4, 9.3) 0.0077	2.0 (0.4, 3.6) 0.0154	7.4 (3.1, 11.6) 0.0005	1.4 (-0.2, 3.0) 0.0879	6.0 (1.5, 10.5) 0.0095

*Note: Results may differ from those presented in the clinical study reports due to methods used in ITC to provide consistency across the included studies (e.g., covariates included in MMRM, GLI method used to normalize ppFEV₁).

^bWeight-for-age z-score evaluated for all patients; assuming growth statistics of 20-year-olds for all patients aged >20 years.

KEY: BMI = body mass index; CFQ-R = cystic fibrosis questionnaire - revised; CI = confidence interval; ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; GLI = Global Lung Initiative; LS = least squares; LUM/IVA = lumacaftor/ivacaftor; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ppFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume over 1 second; TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor

References: Vertex (7), Vertex (8)

Appendix: Bucher's Method for ITC

Bucher's method assumes that the trials included in the Indirect Treatment Comparisons are similar with regards to the study population, study designs, outcome measures, and the distribution of treatment effect-modifiers (i.e. study and patient characteristics that alters the effect of treatment on outcome). In a study investigating treatment A and treatment B (Study_{AB}), the treatment difference between B and A is defined as Δ_{BA} . Similarly, in a study investigating treatment A and treatment C (Study_{AC}), the treatment difference between C and A is defined as Δ_{CA} . Treatment A can be used as a common comparator to facilitate the indirect comparison of treatment B and C, i.e. for continuous endpoint:

$$\Delta_{BC} = \Delta_{BA} - \Delta_{CA}.$$

Study_{AB} and Study_{AC} are considered to be independent of each other. Therefore, the standard error of Δ_{BC} can be computed as $SE(\Delta_{BC}) = \sqrt{var(\Delta_{BA}) + var(\Delta_{CA})}$. The 95% CI is completed as

$$[\Delta_{BC} - Z_{0.975}SE(\Delta_{BC}), \Delta_{BC}^{IND} + Z_{0.975}SE(\Delta_{BC})].$$

Testing the difference between treatment B and C against the null hypothesis that there is no difference between the two treatments can be achieved using the test statistic

$$Z_{BC} = \frac{\Delta_{BC}}{SE(\Delta_{BC})}.$$

The p-value is computed based as $P = 2 \times (1 - \Phi(|Z_{BC}|))$, where Φ is the cumulative density function of a standard normal distribution.

The Bucher's method can also be used for the comparison of event count endpoints. Assuming that the rate ratio of the annualized event rate from Study_{AB} is ρ_{BA} , and from Study_{AC} is ρ_{CA} . The indirect comparison of treatment B and C based on rate ratios is:

$$\rho_{BC} = \frac{\rho_{BA}}{\rho_{CA}},$$

where the standard error of $\log(\rho_{BC})$ can be computed as

$$SE(\log(\rho_{BC})) = \sqrt{SE(\log(\rho_{AB}))^2 + SE(\log(\rho_{AC}))^2}.$$

The 95% CI for ρ_{BC} is completed as

$$[\exp(\log(\rho_{BC}) - Z_{0.975}SE(\log(\rho_{BC}))), \exp(\log(\rho_{BC}) + Z_{0.975}SE(\log(\rho_{BC})))]$$

Testing the difference in event rates for treatment B and C against the null hypothesis that the event rates are equal can be achieved using the test statistic

$$Z_{BC} = \frac{\log(\rho_{BC})}{SE(\log(\rho_{BC}))}.$$

Again, the p-value is computed based as $P = 2 \times (1 - \Phi(|Z_{BC}|))$, where Φ is the cumulative density function of a standard normal distribution.

Methode voor het bepalen van het verschil tussen de effectiviteit van de verschillende CFTR-modulatoren en standaard symptomatische behandeling.

Bijlage 2: Parameters van de univariante gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Acute ppFEV1 change - F/F - LUM/IVA - Age 12+	2.8	2.0	3.6	TRAFFIC/TRANSPORT
Acute ppFEV1 change - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	3.9	3.0	4.8	EVOLVE
Acute ppFEV1 change - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	14.3	12.7	15.8	Study 102
Acute ppFEV1 change - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	14.1	11.9	16.2	ITC
Acute WFAZ change - F/F - LUM/IVA - Age 12+	0.06	0.02	0.11	TRAFFIC/TRANSPORT
Acute WFAZ change - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	0.00	-0.03	0.05	EVOLVE
Acute WFAZ change - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.30	0.24	0.35	Study 102
Acute WFAZ change - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.41	0.31	0.51	ITC
Reduction in ppFEV1 decline - F/F - LUM/IVA - Age 12+	0.42	0.34	0.53	Konstan 2017
Reduction in ppFEV1 decline - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	0.62	0.36	0.86	Flume 2019
Reduction in ppFEV1 decline - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.62	0.36	0.86	Flume 2019
Reduction in ppFEV1 decline - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.62	0.36	0.86	Flume 2019
Acute PEx rate ratio - F/F - LUM/IVA - Age 12+	0.46	0.34	0.62	TRAFFIC/TRANSPORT
Acute PEx rate ratio - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	0.58	0.37	0.90	EVOLVE
Acute PEx rate ratio - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.31	0.16	0.61	Study 102
Acute PEx rate ratio - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.31	0.16	0.61	Study 102 (assumption)
Long-term PEx rate ratio - F/F - LUM/IVA - Age 12+	0.46	0.34	0.62	TRAFFIC/TRANSPORT
Long-term PEx rate ratio - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	0.58	0.37	0.90	EVOLVE
Long-term PEx rate ratio - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.31	0.16	0.61	Study 102
Long-term PEx rate ratio - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	0.31	0.16	0.61	Study 102 (assumption)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 1	-1.32	-1.056	-1.584	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 2	-1.32	-1.056	-1.584	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 3	-2.37	-1.896	-2.844	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 4	-2.52	-2.016	-3.024	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 5	-1.86	-1.488	-2.232	Assumption (± 20%)

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
ppFEV1 decline - F/F - Age group 1	-1.32	-1.056	-1.584	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 2	-1.32	-1.056	-1.584	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 3	-2.37	-1.896	-2.844	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 4	-2.52	-2.016	-3.024	Assumption (± 20%)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 5	-1.86	-1.488	-2.232	Assumption (± 20%)
PEx equation - Parameter a - Age group 1	8.594	6.87504	10.31256	Assumption (± 20%)
PEx equation - Parameter b - Age group 1	0.035	0.028	0.042	Assumption (± 20%)
PEx equation - Parameter a - Age group 2	3.789	3.0308	4.5462	Assumption (± 20%)
PEx equation - Parameter b - Age group 2	0.026	0.0208	0.0312	Assumption (± 20%)
Acute discount - F/F - LUM/IVA - Age 12+	15.2%	12.2%	18.2%	Assumption (± 20%)
Acute discount - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	14.3%	11.4%	17.2%	Assumption (± 20%)
Acute discount - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	3.3%	2.6%	4.0%	Assumption (± 20%)
Acute discount - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	2.5%	2.0%	3.0%	Assumption (± 20%)
Post-acute discount - F/F - LUM/IVA - Age 12+	14.0%	11.2%	16.8%	Assumption (± 20%)
Post-acute discount - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	6.9%	5.5%	8.3%	Assumption (± 20%)
Post-acute discount - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	3.3%	2.6%	4.0%	Assumption (± 20%)
Post-acute discount - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	2.5%	2.0%	3.0%	Assumption (± 20%)
Threshold for Lung Transplant	30	24	36	Assumption (± 20%)
Probability of Transplant	47.3%	37.8%	56.8%	Assumption (± 20%)
Prob of Death - Yr 1 Post-transplant	15.2%	12.2%	18.2%	Assumption (± 20%)
Prob of Death - Yr 2+ Post-transplant	5.4%	4.3%	6.5%	Assumption (± 20%)
Trial compliance - F/F - LUM/IVA - Age 12+	96.5%	77.2%	100.0%	Assumption (± 20%)
Trial compliance - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	99.8%	79.8%	100.0%	Assumption (± 20%)
Trial compliance - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	98.8%	79.0%	100.0%	Assumption (± 20%)
Trial compliance - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	99.7%	79.8%	100.0%	Assumption (± 20%)
Post-trial compliance - F/F - LUM/IVA - Age 12+	88.0%	70.4%	100.0%	Assumption (± 20%)
Post-trial compliance - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	88.0%	70.4%	100.0%	Assumption (± 20%)
Post-trial compliance - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	88.0%	70.4%	100.0%	Assumption (± 20%)
Post-trial compliance - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	88.0%	70.4%	100.0%	Assumption (± 20%)
Monitoring cost - Yr 1 - LUM/IVA	€ 217	€ 174	€ 261	Assumption (± 20%)
Monitoring cost - Yr 1 - TEZ/IVA	€ 217	€ 174	€ 261	Assumption (± 20%)

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Monitoring cost - Yr 1 - ELX/TEZ/IVA	€ 217	€ 174	€ 261	Assumption (± 20%)
Monitoring cost - Yr 2+ - LUM/IVA	€ 5.28	€ 4.22	€ 6.34	Assumption (± 20%)
Monitoring cost - Yr 2+ - TEZ/IVA	€ 5.28	€ 4.22	€ 6.34	Assumption (± 20%)
Monitoring cost - Yr 2+ - ELX/TEZ/IVA	€ 5.28	€ 4.22	€ 6.34	Assumption (± 20%)
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - BSC	€ 498	€ 398	€ 597	Assumption (± 20%)
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - BSC	€ 2,864	€ 2,291	€ 3,437	Assumption (± 20%)
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - BSC	€ 4,127	€ 3,301	€ 4,952	Assumption (± 20%)
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - BSC	€ 1,517	€ 1,213	€ 1,820	Assumption (± 20%)
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - BSC	€ 1,828	€ 1,463	€ 2,194	Assumption (± 20%)
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - BSC	€ 1,904	€ 1,523	€ 2,285	Assumption (± 20%)
Medical cost - Pharm - Mild Disease - BSC	€ 5,477	€ 4,382	€ 6,572	Assumption (± 20%)
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - BSC	€ 12,659	€ 10,127	€ 15,191	Assumption (± 20%)
Medical cost - Pharm - Severe Disease - BSC	€ 28,460	€ 22,768	€ 34,152	Assumption (± 20%)
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - CFTRm	€ 94.59	€ 75.67	€ 113.51	Assumption (± 20%)
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - CFTRm	€ 544	€ 435	€ 653	Assumption (± 20%)
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - CFTRm	€ 784	€ 627	€ 941	Assumption (± 20%)
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - CFTRm	€ 1,517	€ 1,213	€ 1,820	Assumption (± 20%)
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - CFTRm	€ 1,828	€ 1,463	€ 2,194	Assumption (± 20%)
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - CFTRm	€ 1,904	€ 1,523	€ 2,285	Assumption (± 20%)
Medical cost - Pharm - Mild Disease - CFTRm	€ 4,245	€ 3,396	€ 5,094	Assumption (± 20%)
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - CFTRm	€ 9,811	€ 7,849	€ 11,773	Assumption (± 20%)
Medical cost - Pharm - Severe Disease - CFTRm	€ 22,056	€ 17,645	€ 26,468	Assumption (± 20%)
Medical cost - PEx - Mild Disease - BSC	€ 2,258	€ 1,807	€ 2,710	Assumption (± 20%)
Medical cost - PEx - Moderate Disease - BSC	€ 5,184	€ 4,147	€ 6,221	Assumption (± 20%)
Medical cost - PEx - Severe Disease - BSC	€ 16,173	€ 12,938	€ 19,407	Assumption (± 20%)
Medical cost - PEx - Mild Disease - CFTRm	€ 2,258	€ 1,807	€ 2,710	Assumption (± 20%)
Medical cost - PEx - Moderate Disease - CFTRm	€ 5,184	€ 4,147	€ 6,221	Assumption (± 20%)
Medical cost - PEx - Severe Disease - CFTRm	€ 16,173	€ 12,938	€ 19,407	Assumption (± 20%)
Cost of Transplant	€ 113,533	€ 90,826	€ 136,239	Assumption (± 20%)
Post-transplant cost -	€ 12,030	€ 9,624	€ 14,436	Assumption (± 20%)

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Year 1				
Post-transplant cost - Year 2	€ 12,030	€ 9,624	€ 14,436	Assumption (± 20%)
Post-transplant cost - Year 3	€ 12,030	€ 9,624	€ 14,436	Assumption (± 20%)
Post-transplant cost - Year 4-9	€ 12,030	€ 9,624	€ 14,436	Assumption (± 20%)
Post-transplant cost - Year 10+	€ 12,030	€ 9,624	€ 14,436	Assumption (± 20%)
Utility strata - Mild Disease	0.740	0.592	0.888	Assumption (± 20%)
Utility strata - Moderate Disease	0.700	0.560	0.840	Assumption (± 20%)
Utility strata - Severe Disease	0.540	0.432	0.648	Assumption (± 20%)
PEx disutility	-0.043	-0.053	-0.033	Solem et al. 2016 (calculated based on SE)
Duration of PEx (days)	21.7	17.36	26.04	Assumption (± 20%)
Treatment-specific utility increment - ELX/TEZ/IVA	0.08	0.06	0.10	Vertex DOF 4935
Utility - Post-transplant - Year 1	0.84	0.672	1.00	Assumption (± 20%)
Utility - Post-transplant - Year 2	0.89	0.712	1.00	Assumption (± 20%)
Utility - Post-transplant - Year 3	0.9	0.72	1.00	Assumption (± 20%)
Utility - Post-transplant - Year 4+	0.9	0.72	1.00	Assumption (± 20%)
Diabetes prevalence - Age group 1	0.386	0.3088	0.4632	Assumption (± 20%)
Diabetes prevalence - Age group 2	0.388	0.3104	0.4656	Assumption (± 20%)
Diabetes prevalence - Age group 3	0.388	0.3104	0.4656	Assumption (± 20%)
Diabetes prevalence - Age group 4	0.388	0.3104	0.4656	Assumption (± 20%)
Diabetes prevalence - Age group 5	0.388	0.3104	0.4656	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - male - Age group 1	0.008	0.0064	0.0096	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - male - Age group 2	0.039	0.0312	0.0468	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - male - Age group 3	0.049	0.0392	0.0588	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - male - Age group 4	0.065	0.052	0.078	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - male - Age group 5	0.051	0.0408	0.0612	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - female - Age group 1	0.016	0.0128	0.0192	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - female - Age group 2	0.06	0.048	0.072	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - female - Age group 3	0.071	0.0568	0.0852	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - female - Age group 4	0.072	0.0576	0.0864	Assumption (± 20%)
Diabetes incidence - female - Age group 5	0.029	0.0232	0.0348	Assumption (± 20%)
Distr. Exacerbation - Severe	28.6%	22.9%	34.3%	Assumption (± 20%)
Ploss - Cost per hour	€ 37.47	€ 29.98	€ 44.96	Assumption (± 20%)

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Ploss - Full time employment	19.9%	15.9%	23.9%	Assumption (± 20%)
Ploss - Part time employment	28.4%	22.7%	34.1%	Assumption (± 20%)
Ploss - Paid work percentage (full-time employment)	100.0%	80.0%	120.0%	Assumption (± 20%)
Ploss - Paid work percentage (part-time employment)	60.0%	48.0%	72.0%	Assumption (± 20%)
Ploss days (severe exacerbations)	17.90	14.32	21.48	Assumption (± 20%)
Ploss days (mild exacerbations)	15.00	12.00	18.00	Assumption (± 20%)
Cost per hour of informal care	€ 15.10	€ 12.08	€ 18.12	Assumption (± 20%)
Hours Inf. Care (severe exacerbations)	42.00	33.60	50.40	Assumption (± 20%)
Hours Inf. Care (mild exacerbations)	42.00	33.60	50.40	Assumption (± 20%)
Hours Inf. Care (transplantations)	84.00	67.20	100.80	Assumption (± 20%)
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 < 40	€ 104	€ 83	€ 125	Assumption (± 20%)
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 40 to 69	€ 102	€ 82	€ 123	Assumption (± 20%)
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 70+	€ 84.00	€ 67.20	€ 100.80	Assumption (± 20%)
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 < 40	€ 14.04	€ 11.23	€ 16.85	Assumption (± 20%)
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 40 to 69	€ 6.10	€ 4.88	€ 7.32	Assumption (± 20%)
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 70+	€ 2.44	€ 1.95	€ 2.93	Assumption (± 20%)
Liou coefficient - Age (per year)	0.022	0.016	0.028	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - ppFEV1	-0.044	-0.048	-0.040	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - Sex	-0.170	-0.305	-0.035	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - Weight-for-age z-score	-0.280	-0.354	-0.206	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - Pancreatic sufficiency	-0.470	-0.784	-0.156	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - Diabetes mellitus	0.420	0.283	0.557	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - S. aureus	-0.410	-0.586	-0.234	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - B. cepacia	0.880	0.429	1.331	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - Prior annual number of PEX	0.510	0.465	0.555	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Liou coefficient - PEX × B. cepacia	-0.030	-0.226	0.166	Liou et al. 2020 (calculated from SE)
Mortality - Weibull Scale	3.938E-06	3.150E-06	4.725E-06	Assumption (± 20%)

Bijlage 3: Parameters van de probalistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Distribution	Mean	SE	Source
Acute ppFEV1 change - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Normal	2.8	0.40	TRAFFIC/TRANSPORT
Acute ppFEV1 change - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Normal	3.9	0.40	EVOLVE
Acute ppFEV1 change - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	14.3	0.79	Study 102
Acute ppFEV1 change - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	14.1	1.10	ITC (calculated based on 95% CI)
Acute WFAZ change - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Normal	0.06	0.020	TRAFFIC/TRANSPORT
Acute WFAZ change - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Normal	0.00	0.020	EVOLVE
Acute WFAZ change - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	0.30	0.028	Study 102
Acute WFAZ change - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	0.41	0.051	ITC (calculated based on 95% CI)
Reduction in ppFEV1 decline - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Lognormal	0.42	0.112	Konstan 2017
Reduction in ppFEV1 decline - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.615	0.130	Flume 2019
Reduction in ppFEV1 decline - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.615	0.130	Flume 2019
Reduction in ppFEV1 decline - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.615	0.130	Flume 2019
Acute PEx rate ratio - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Lognormal	0.46	0.15	TRAFFIC/TRANSPORT
Acute PEx rate ratio - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.58	0.225	EVOLVE
Acute PEx rate ratio - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.31	0.342	Study 102
Acute PEx rate ratio - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.31	0.342	Study 102 (assumption)
Long-term PEx rate ratio - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Lognormal	0.46	0.15	TRAFFIC/TRANSPORT
Long-term PEx rate ratio - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.58	0.225	EVOLVE
Long-term PEx rate ratio - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.31	0.342	Study 102
Long-term PEx rate ratio - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Lognormal	0.31	0.342	Study 102 (assumption)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 1	Normal	-1.32	0.26	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 2	Normal	-1.32	0.26	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 3	Normal	-2.37	0.47	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 4	Normal	-2.52	0.50	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/MF - Age group 5	Normal	-1.86	0.37	Assumption (SE = 20% of mean)

Parameter	Distribution	Mean	SE	Source
ppFEV1 decline - F/F - Age group 1	Normal	-1.32	0.26	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 2	Normal	-1.32	0.26	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 3	Normal	-2.37	0.47	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 4	Normal	-2.52	0.50	Assumption (SE = 20% of mean)
ppFEV1 decline - F/F - Age group 5	Normal	-1.86	0.37	Assumption (SE = 20% of mean)
PEx equation - Parameter a - Age group 1	Normal	8.5938	1.72	Assumption (SE = 20% of mean)
PEx equation - Parameter a - Age group 2	Normal	3.7885	0.76	Assumption (SE = 20% of mean)
Acute discount - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Normal	15.2%	3.0%	Assumption (SE = 20% of mean)
Acute discount - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Normal	14.3%	2.9%	Assumption (SE = 20% of mean)
Acute discount - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	3.3%	0.7%	Assumption (SE = 20% of mean)
Acute discount - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	2.5%	0.5%	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-acute discount - F/F - LUM/IVA - Age 12+	Normal	14.0%	2.8%	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-acute discount - F/F - TEZ/IVA - Age 12+	Normal	6.9%	1.4%	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-acute discount - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	3.3%	0.7%	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-acute discount - F/F - ELX/TEZ/IVA - Age 12+	Normal	2.5%	0.5%	Assumption (SE = 20% of mean)
Threshold for Lung Transplant	Gamma	30	6	Assumption (SE = 20% of mean)
Probability of Transplant	Normal	47.3%	9.5%	Assumption (SE = 20% of mean)
Prob of Death - Yr 1 Post-transplant	Beta	15.2%	3.0%	Assumption (SE = 20% of mean)
Prob of Death - Yr 2+ Post-transplant	Beta	5.4%	1.1%	Assumption (SE = 20% of mean)
Monitoring cost - Yr 1 - LUM/IVA	Gamma	€ 217	€ 43	Assumption (SE = 20% of mean)
Monitoring cost - Yr 1 - TEZ/IVA	Gamma	€ 217	€ 43	Assumption (SE = 20% of mean)
Monitoring cost - Yr 1 - ELX/TEZ/IVA	Gamma	€ 217	€ 43	Assumption (SE = 20% of mean)
Monitoring cost - Yr 2+ - LUM/IVA	Gamma	€ 5.28	€ 1.06	Assumption (SE = 20% of mean)
Monitoring cost - Yr 2+ - TEZ/IVA	Gamma	€ 5.28	€ 1.06	Assumption (SE = 20% of mean)
Monitoring cost - Yr 2+ - ELX/TEZ/IVA	Gamma	€ 5.28	€ 1.06	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - BSC	Gamma	€ 498	€ 100	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - BSC	Gamma	€ 2,864	€ 573	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - BSC	Gamma	€ 4,127	€ 825	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - BSC	Gamma	€ 1,517	€ 303	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - BSC	Gamma	€ 1,828	€ 366	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - BSC	Gamma	€ 1,904	€ 381	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Pharm - Mild Disease - BSC	Gamma	€ 5,477	€ 1,095	Assumption (SE = 20% of mean)

Parameter	Distribution	Mean	SE	Source
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - BSC	Gamma	€ 12,659	€ 2,532	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Pharm - Severe Disease - BSC	Gamma	€ 28,460	€ 5,692	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Inpatient - Mild Disease - CFTRm	Gamma	€ 94.59	€ 18.92	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Inpatient - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	€ 544	€ 109	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Inpatient - Severe Disease - CFTRm	Gamma	€ 784	€ 157	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Outpatient - Mild Disease - CFTRm	Gamma	€ 1,517	€ 303	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Outpatient - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	€ 1,828	€ 366	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Outpatient - Severe Disease - CFTRm	Gamma	€ 1,904	€ 381	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Pharm - Mild Disease - CFTRm	Gamma	€ 4,245	€ 849	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Pharm - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	€ 9,811	€ 1,962	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - Pharm - Severe Disease - CFTRm	Gamma	€ 22,056	€ 4,411	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - PEx - Mild Disease - BSC	Gamma	€ 2,258	€ 452	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - PEx - Moderate Disease - BSC	Gamma	€ 5,184	€ 1,037	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - PEx - Severe Disease - BSC	Gamma	€ 16,173	€ 3,235	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - PEx - Mild Disease - CFTRm	Gamma	€ 2,258	€ 452	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - PEx - Moderate Disease - CFTRm	Gamma	€ 5,184	€ 1,037	Assumption (SE = 20% of mean)
Medical cost - PEx - Severe Disease - CFTRm	Gamma	€ 16,173	€ 3,235	Assumption (SE = 20% of mean)
Cost of Transplant	Gamma	€ 113,533	€ 22,707	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-transplant cost - Year 1	Gamma	€ 12,030	€ 2,406	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-transplant cost - Year 2	Gamma	€ 12,030	€ 2,406	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-transplant cost - Year 3	Gamma	€ 12,030	€ 2,406	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-transplant cost - Year 4-9	Gamma	€ 12,030	€ 2,406	Assumption (SE = 20% of mean)
Post-transplant cost - Year 10+	Gamma	€ 12,030	€ 2,406	Assumption (SE = 20% of mean)
Utility strata - Mild Disease	Beta	0.740	0.148	Assumption (SE = 20% of mean)
Utility strata - Moderate Disease	Beta	0.700	0.140	Assumption (SE = 20% of mean)
Utility strata - Severe Disease	Beta	0.540	0.108	Assumption (SE = 20% of mean)
PEx disutility	Normal	-0.043	0.005	Solem et al. 2016
Duration of PEx (days)	Normal	21.7	4.34	Assumption (SE = 20% of mean)
Treatment-specific utility increment - ELX/TEZ/IVA	Normal	0.08	0.01	Vertex DOF 4935
Utility - Post-transplant - Year 1	Normal	0.84	0.03	AI 1998

Parameter	Distribution	Mean	SE	Source
Utility - Post-transplant - Year 2	Normal	0.89	0.03	AI 1998
Utility - Post-transplant - Year 3	Normal	0.9	0.04	AI 1998
Utility - Post-transplant - Year 4+	Normal	0.9	0.04	AI 1998
Diabetes prevalence - Age group 1	Beta	0.386	0.0772	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes prevalence - Age group 2	Beta	0.388	0.0776	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes prevalence - Age group 3	Beta	0.388	0.0776	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes prevalence - Age group 4	Beta	0.388	0.0776	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes prevalence - Age group 5	Beta	0.388	0.0776	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - male - Age group 1	Beta	0.008	0.0016	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - male - Age group 2	Beta	0.039	0.0078	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - male - Age group 3	Beta	0.049	0.0098	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - male - Age group 4	Beta	0.065	0.013	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - male - Age group 5	Beta	0.051	0.0102	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - female - Age group 1	Beta	0.016	0.0032	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - female - Age group 2	Beta	0.060	0.012	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - female - Age group 3	Beta	0.071	0.0142	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - female - Age group 4	Beta	0.072	0.0144	Assumption (SE = 20% of mean)
Diabetes incidence - female - Age group 5	Beta	0.029	0.0058	Assumption (SE = 20% of mean)
Distr. Exacerbation - Severe	Beta	28.6%	5.7%	Assumption (SE = 20% of mean)
Ploss - Cost per hour	Gamma	€ 37.47	€ 7.49	Assumption (SE = 20% of mean)
Ploss - Full time employment	Beta	19.9%	4.0%	Assumption (SE = 20% of mean)
Ploss - Part time employment	Beta	28.4%	5.7%	Assumption (SE = 20% of mean)
Ploss days (severe exacerbations)	Normal	17.90	3.58	Assumption (SE = 20% of mean)
Ploss days (mild exacerbations)	Normal	15.00	3.00	Assumption (SE = 20% of mean)
Cost per hour of informal care	Gamma	€ 15.10	€ 3.02	Assumption (SE = 20% of mean)
Hours Inf. Care (severe exacerbations)	Normal	42.00	8.40	Assumption (SE = 20% of mean)
Hours Inf. Care (mild exacerbations)	Normal	42.00	8.40	Assumption (SE = 20% of mean)
Hours Inf. Care (transplantations)	Normal	84.00	16.80	Assumption (SE = 20% of mean)
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 < 40	Gamma	€ 104	€ 21	Assumption (SE = 20% of mean)
Total annual travel costs (direct medical usage) - %FEV1 40 to 69	Gamma	€ 102	€ 20	Assumption (SE = 20% of mean)
Total annual travel costs (direct medical usage) -	Gamma	€ 84.00	€ 16.80	Assumption (SE = 20% of mean)

Parameter	Distribution	Mean	SE	Source
%FEV1 70+				
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 < 40	Gamma	€ 14.04	€ 2.81	Assumption (SE = 20% of mean)
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 40 to 69	Gamma	€ 6.10	€ 1.22	Assumption (SE = 20% of mean)
Total annual travel costs (exacerbations) - %FEV1 70+	Gamma	€ 2.44	€ 0.49	Assumption (SE = 20% of mean)
Liou coefficient - Age (per year)	Normal	0.022	0.003	Liou et al. 2020
Liou coefficient - ppFEV1	Normal	-0.044	0.002	Liou et al. 2020
Liou coefficient - Sex	Normal	-0.170	0.069	Liou et al. 2020
Liou coefficient - Weight-for-age z-score	Normal	-0.280	0.038	Liou et al. 2020
Liou coefficient - Pancreatic sufficiency	Normal	-0.470	0.160	Liou et al. 2020
Liou coefficient - Diabetes mellitus	Normal	0.420	0.070	Liou et al. 2020
Liou coefficient - S. aureus	Normal	-0.410	0.090	Liou et al. 2020
Liou coefficient - B. cepacia	Normal	0.880	0.230	Liou et al. 2020
Liou coefficient - Prior annual number of PEx	Normal	0.510	0.023	Liou et al. 2020
Liou coefficient - PEx x B. cepacia	Normal	-0.030	0.100	Liou et al. 2020
Mortality - Weibull Scale	Normal	3.938E-06	7.875E-07	Assumption (SE = 20% of mean)