

Wat zijn de vooruitzichten, als je (nog) geen Kaftrio kan gebruiken?



CF DAG, 5 NOVEMBER 2022, ERMELO

HARRY HEIJERMAN, UMCU, UTRECHT

RENSKE VAN DER MEER, HAGA ZIEKENHUIS, DEN HAAG

Revolutionary new drug

Miracle drug



“We’ve got it!”

New drug brings bright future

Spectacular effects

Niet voor iedereen

Bijwerkingen

Transplantatie

Mutatie niet geregistreerd



Bijwerkingen

Ervaringen tot nu toe

Bijwerkingen van kaftrio in de dagelijkse praktijk meer dan verwacht

Ernst bijwerkingen wisselend:

- Acceptabel en passagere
- Ernstig: behandeling wordt gestaakt



Huiduitslag/rash



Leverontsteking

Meestal asymptomatisch

Vaak in eerste 4 maanden na start

Chronisch leverlijden en zelfs cirrose verhoogt het risico op medicamenteuze toxiciteit NIET

Als toxiciteit optreedt bij cirrose zal deze wel ernstiger verlopen en eerder aanleiding kunnen geven tot leverfalen



Mentale klachten

Somberheid

Depressie

Suicide gedachten

Onderscheid maken tussen gevolg van veranderingen in dagelijks leven/toekomst perspectief en pathologie



Kaftrio definitief stoppen of is dosis aanpassing zinvol?

Dagelijkse praktijk

Ernstige bijwerkingen stoppen

Overleg patiënt-arts herstarten in aangepaste dosis



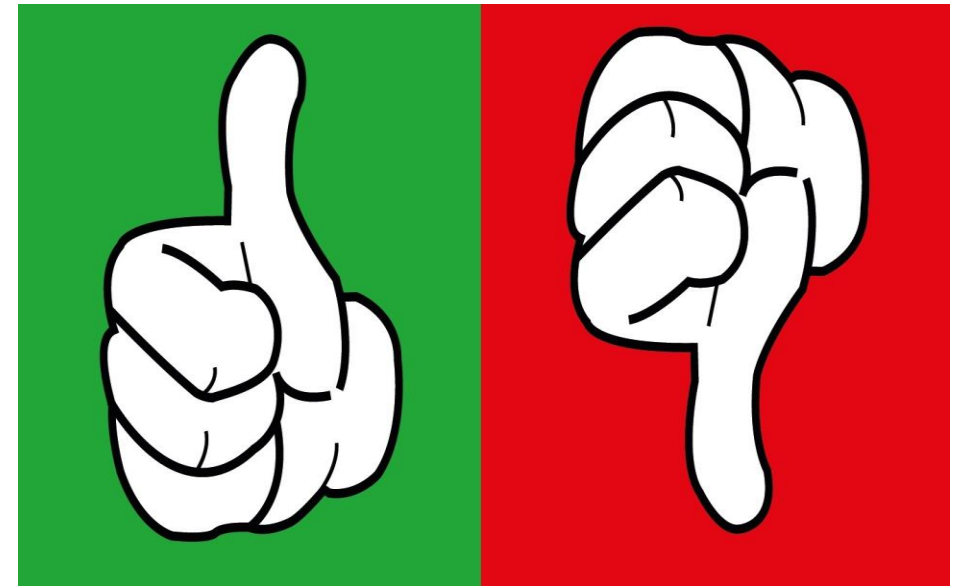
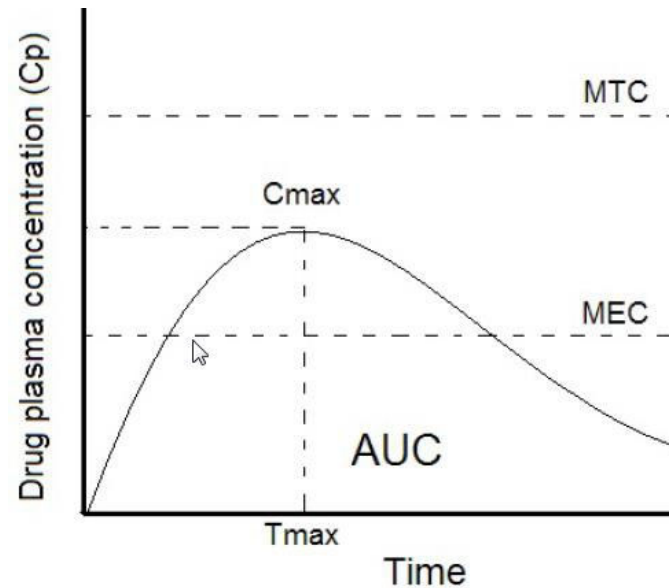
Dosis



blootstelling



Effect



Dezelfde dosis voor iedereen?



Is Kaftrio na transplantatie veilig?

Advies: gebruik Kaftrio niet in patiënten na orgaantransplantatie

- Niet onderzocht
- Interactie tussen tacrolimus en Kaftrio

Onderzoek in CF patiënten na orgaantransplantatie anders dan long

- 3 pt na niertransplantatie, 2 pt na levertransplantatie
- Bloedspiegels tacrolimus vaak gecontroleerd
- In 4/5 van de patiënten was 1 keer dosis aanpassing tacrolimus nodig
- Effect van Kaftrio net zo goed als in de studies zonder transplantatie
- Geen bijwerkingen gemeld



Ook na longtransplantatie?

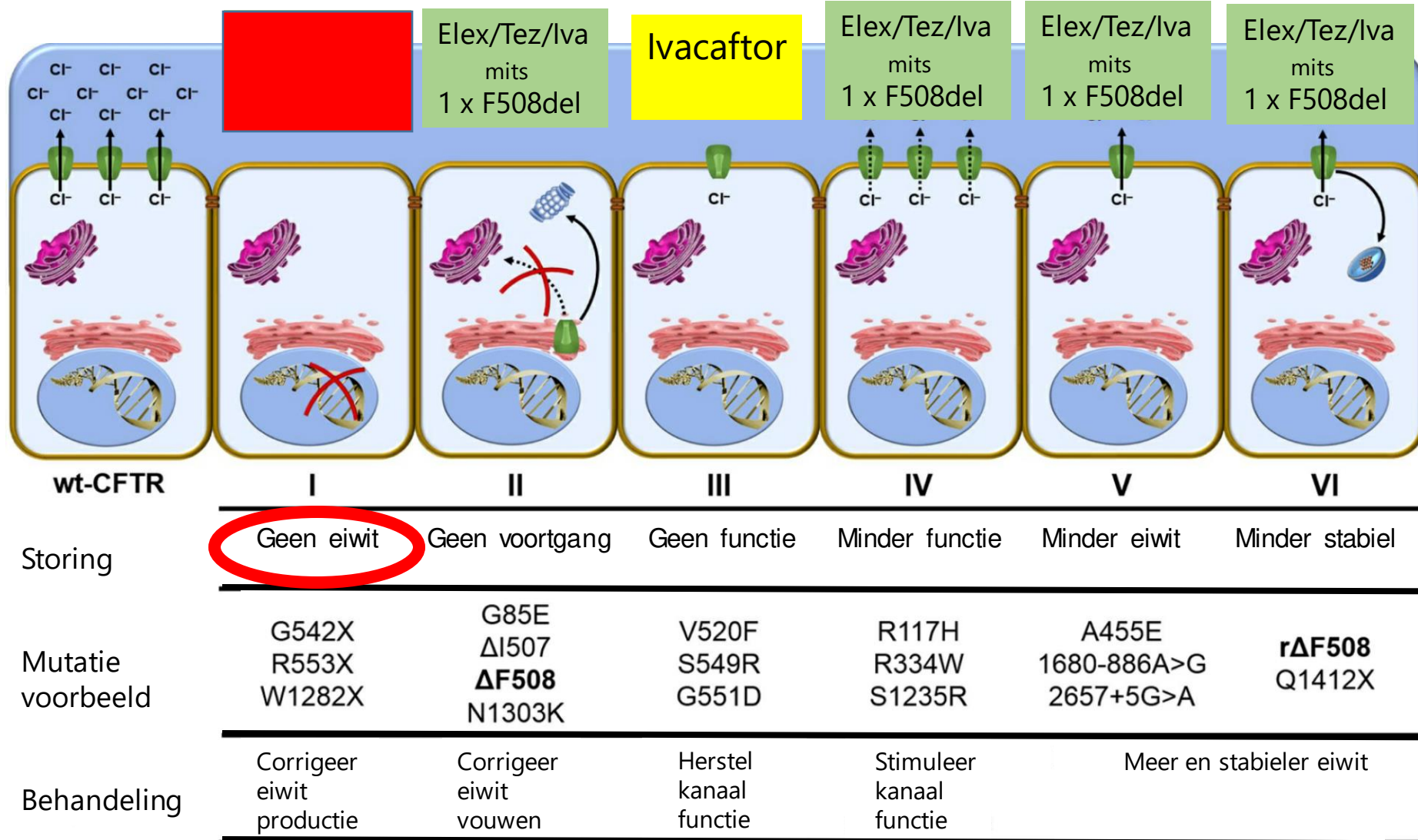
Studie gestart: samenwerking tussen alle Nederlandse longtransplantatiecentra (Groningen, Utrecht, Rotterdam)

Behandel indicatie: Klachten neusbijholten, slecht ingestelde diabetes, ondergewicht, buikklachten, problemen met longtransplantaat

Kaftrio gestart in overleg, bestuderen veiligheid en effect.



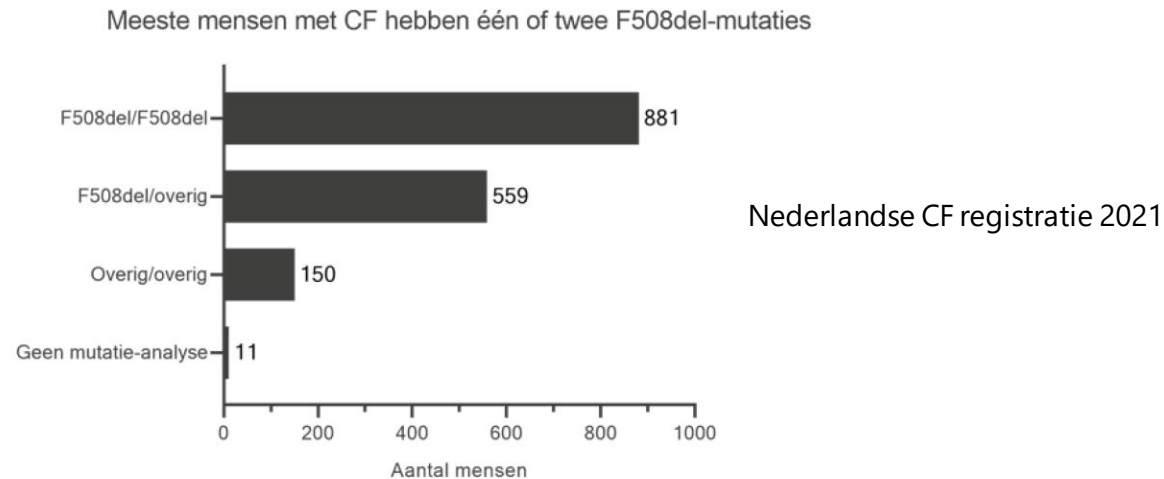
Behandeling van mensen met CF met zeldzame mutaties.



Welke groepen patiënten hebben nu nog geen medicatie?

1. Patiënten zonder 1 x een F508del mutatie
(uitzondering: patiënten met een klasse 3 mutatie)

2. Patiënten met 2 x een klasse 1 mutatie



Er bestaan meer dan 1900 aan CF gerelateerde mutaties.
Hoe pakken we dat aan?

1. Patiënten met Combinatie klasse 2, 4, 5 of onbekend zonder F508del
(uitzondering: patiënten met een klasse 3 mutatie)

FRT cellijn: zijn cellijnen waarin kunstmatig CFTR mutaties/varianties ingebracht zijn.

HBE cellijn: Menselijk luchtweg epitheel van patiënten met CF

HNE cellijn: Menselijk neuscel epitheel van patiënten met CF

Organoids: uit darm of neuscel epitheel

FRT cellijn: zijn kunstmatige cellijnen waarin kunstmatig CFTR mutaties/varianties ingebracht zijn.

Meting middels "voltage" meting

Geen meting mogelijk van combi van mutaties.

Niet alle mutaties zijn mogelijk

Maar: geaccepteerd door FDA voor vergoeding van CFTR mutaties.

Met als gevolg: 184 nieuwe mutaties kunnen behandeld worden met CFTR modulatoren (178 E/T/I)

Helaas: in vitro (laboratorium) metingen alleen worden door de EMA niet geaccepteerd als basis voor vergoeding

Helaas: in vitro (laboratorium) metingen alleen worden door de EMA niet geaccepteerd als basis voor vergoeding

Maar:
Deze studie loopt nu!

**Evaluation of Efficacy and Safety of
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
(ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects
Without an F508del Mutation**

Geen meting mogelijk van combinatie van mutaties.

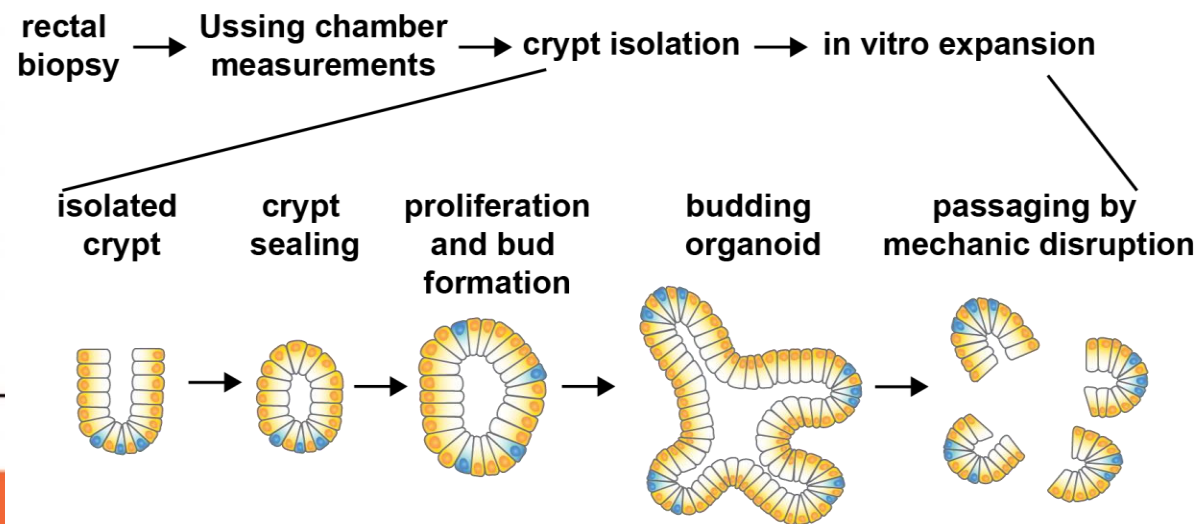
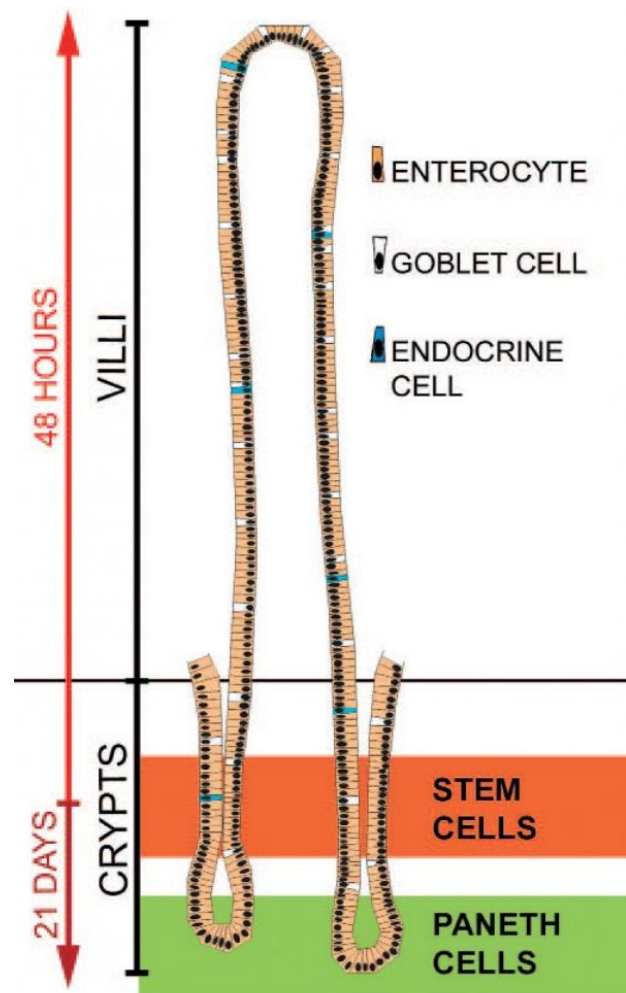
Niet alle mutaties zijn mogelijk

Organoids

De gouden standaard voor Theratyping

Theratyping = Therapeutische typering.

Wat is het beste medicijn voor de individuele patiënt?

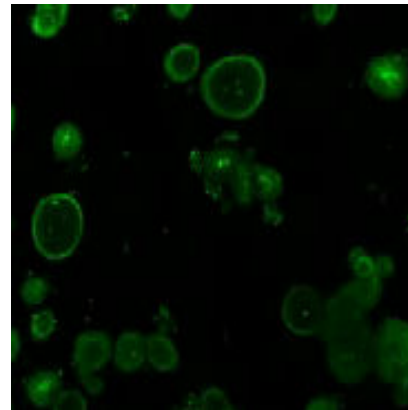
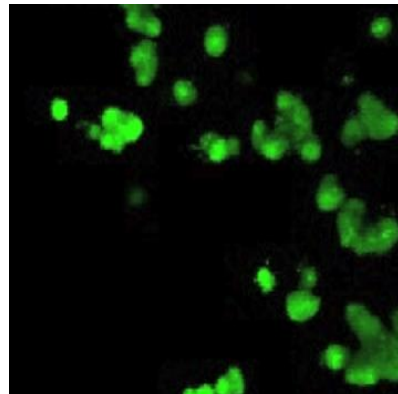
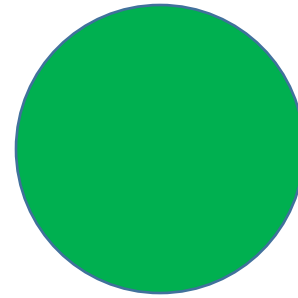
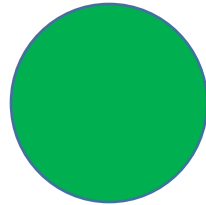


CF

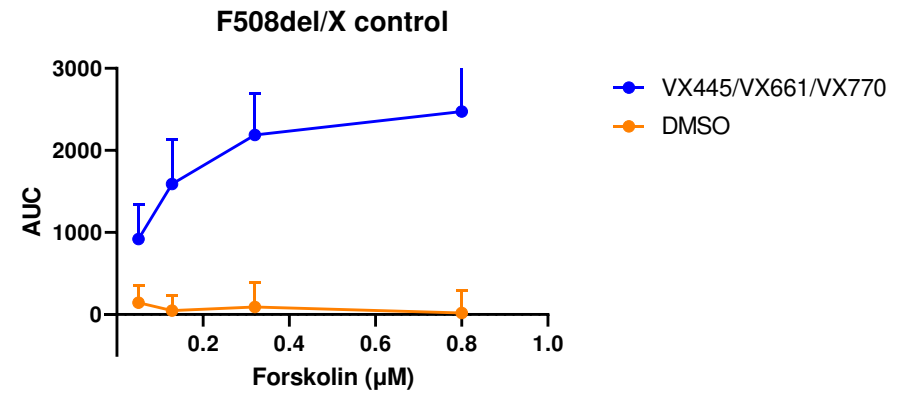
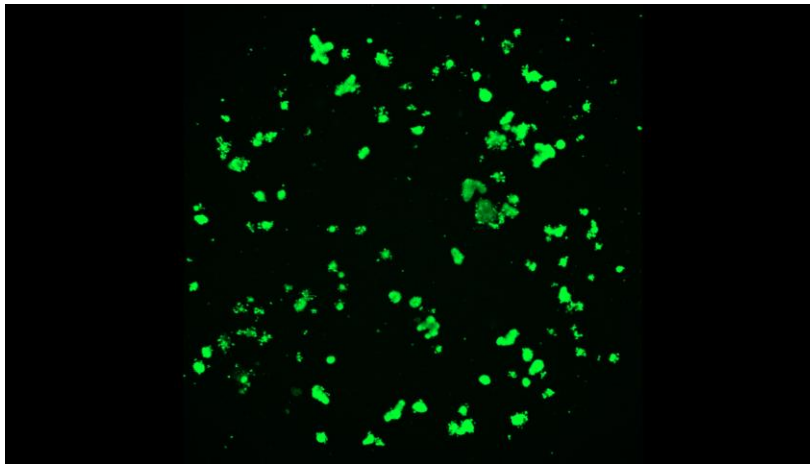
Gezond

Stimulering van het chloorkanaal

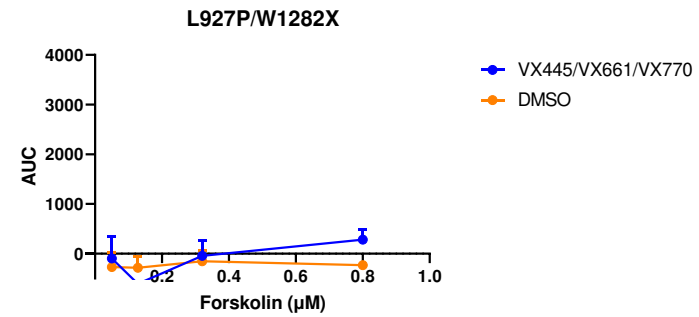
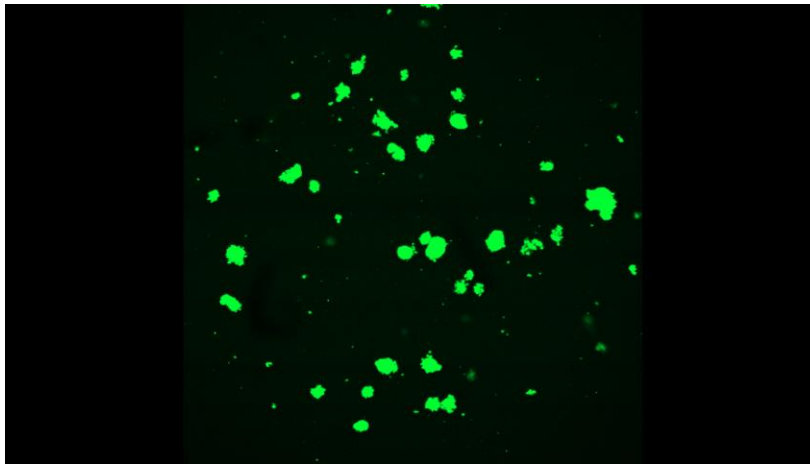
Medicatie



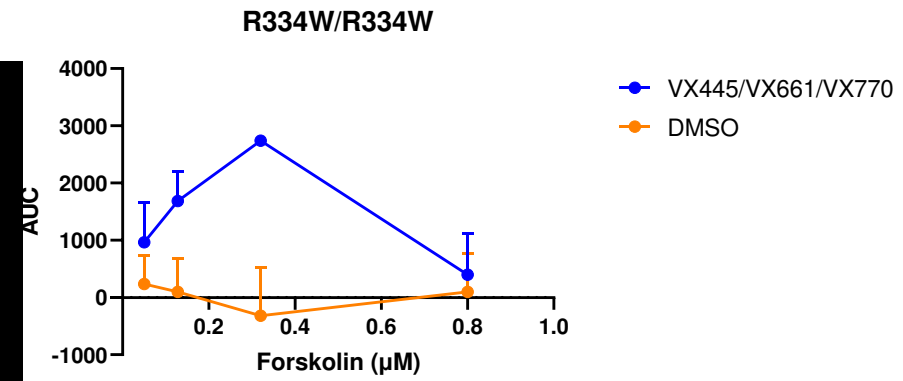
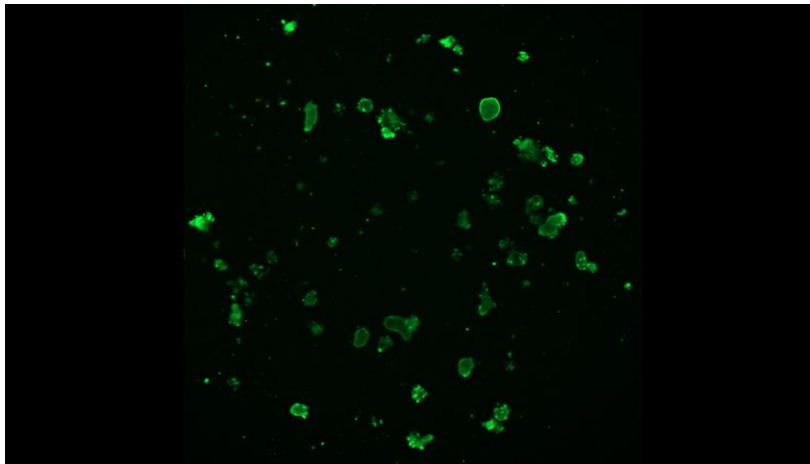
F508del/ClassI reference line



W1282X/L927P – non responder

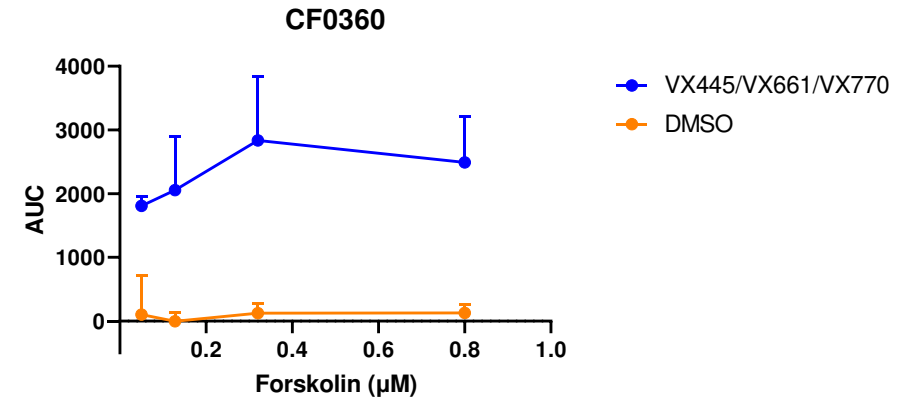
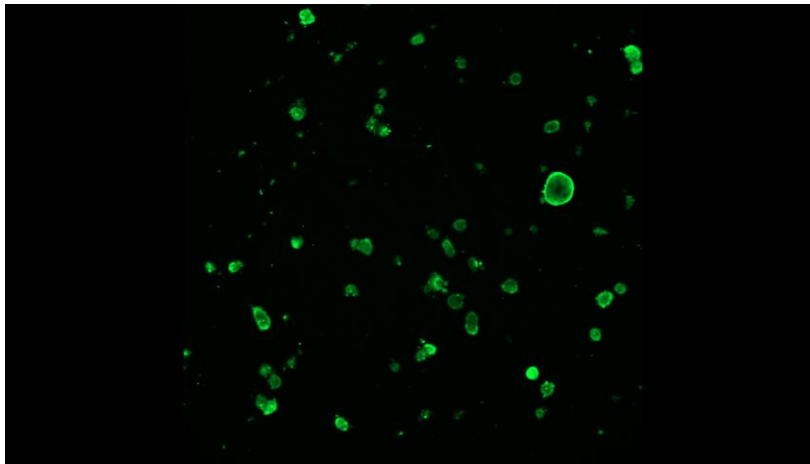


R334W/R334W – high responder

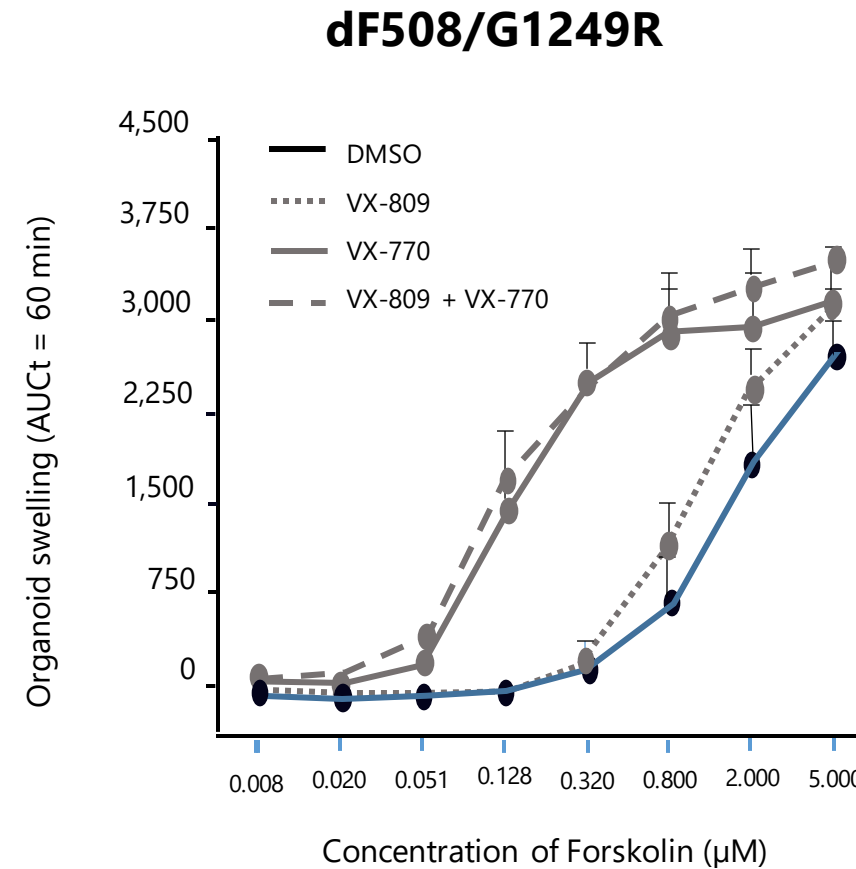


*Zwelling op 0.8 μM forskolin dusdanig hoog dat de organoids zijn geklapt

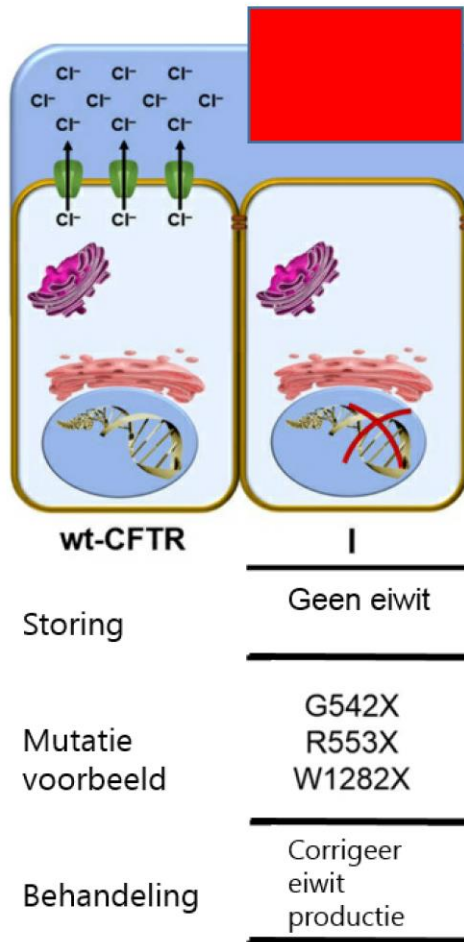
A46D/A46D – high responder



	Vrouw 39		
	Baseline	4 weeks Ivacaftor	4-week washout
Weight	66.5	67.2	67.5
FEV ₁ (% predicted)	52	65	59
Raw	144	95	125
Sweat chloride	89	57	91



AUCt, area under the curve; DMSO, dimethyl sulphoxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second



2 x klasse 1 mutaties.

Die maken in totaal geen potentieel functioneel eiwit
Valt dus ook niet te corrigeren met de huidige medicatie.

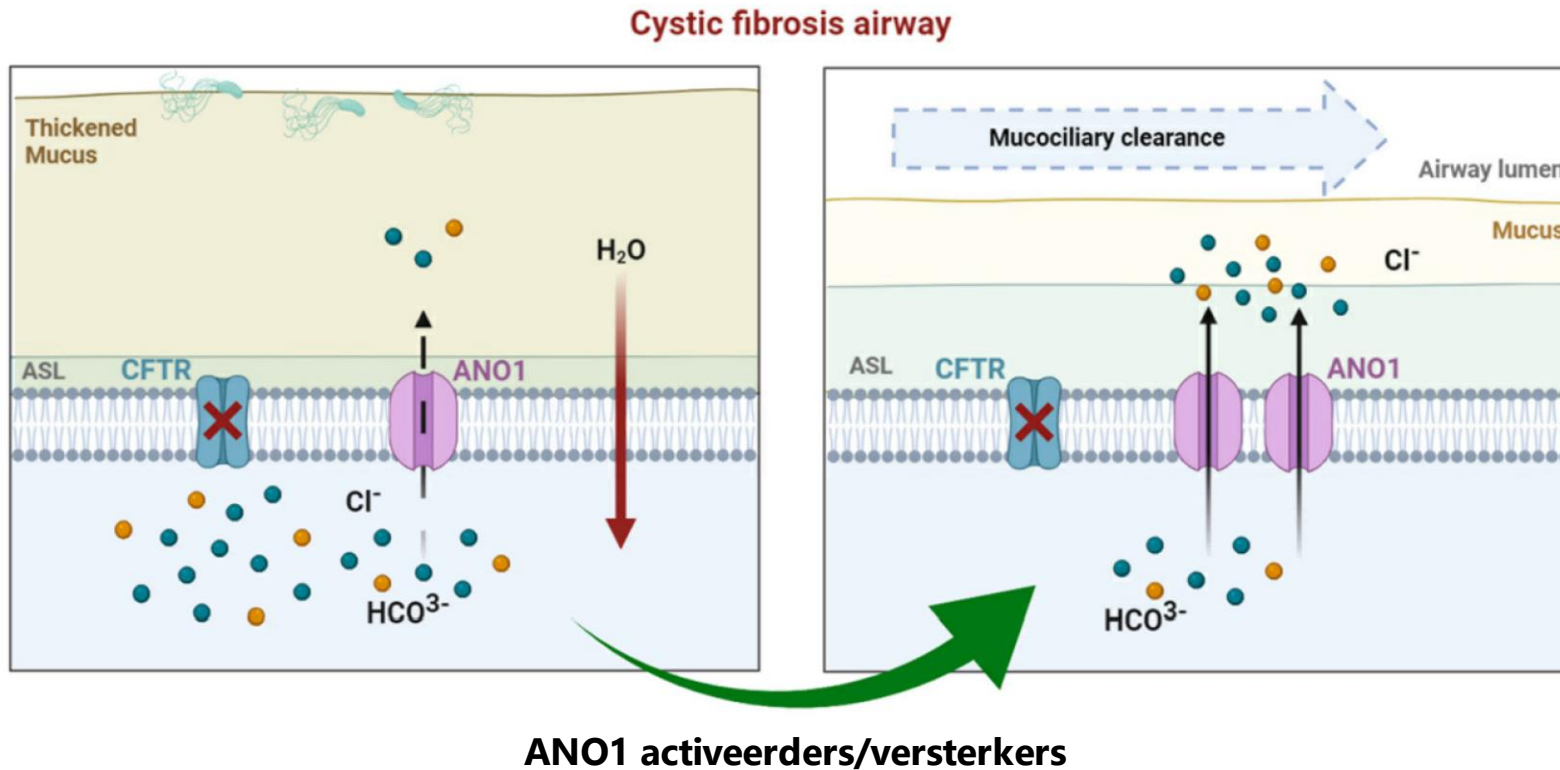
Onderzoeken tot op heden (Eloxx) teleurstellend.

14 sept 2022 Press release: ELX-02 in combinatie met Ivacaftor.
Geen verbeteringen.....

Gen Therapie????

Of toch alternatieve mogelijkheden?

Stimulering van alternatieve chloorkanalen.



HIT CF 3.0

*Zonder veel problemen oud worden met cystic fibrosis (CF), door therapie op maat **voor iedereen**. Dát is het doel van het onderzoeksprogramma van de NCFS van 2022-2026: HIT CF 3.0.*



Wat verandert er in de zorg door het CF-centrum?



Dr. Jolt Roukema, kinderlongarts, Radboudumc Amalia kinderziekenhuis

Veranderingen in de zorg - algemeen

- Personalisering



- Digitalisering



- Nieuwe therapieën



Veranderingen in de zorg - CF

- Gestandaardiseerd → *steeds meer gepersonaliseerd*
- Geprotocolleerd → *hoe actueel zijn onze protocollen nog met modulatoren?*
- 'Traditioneel' → *van ziekenhuiszorg naar zorg thuis?*
- CFTR-modulatoren → *gevolgen voor behandeling / zorg ?*

Digitalisering





Profiel



Dossier



CF Monitor



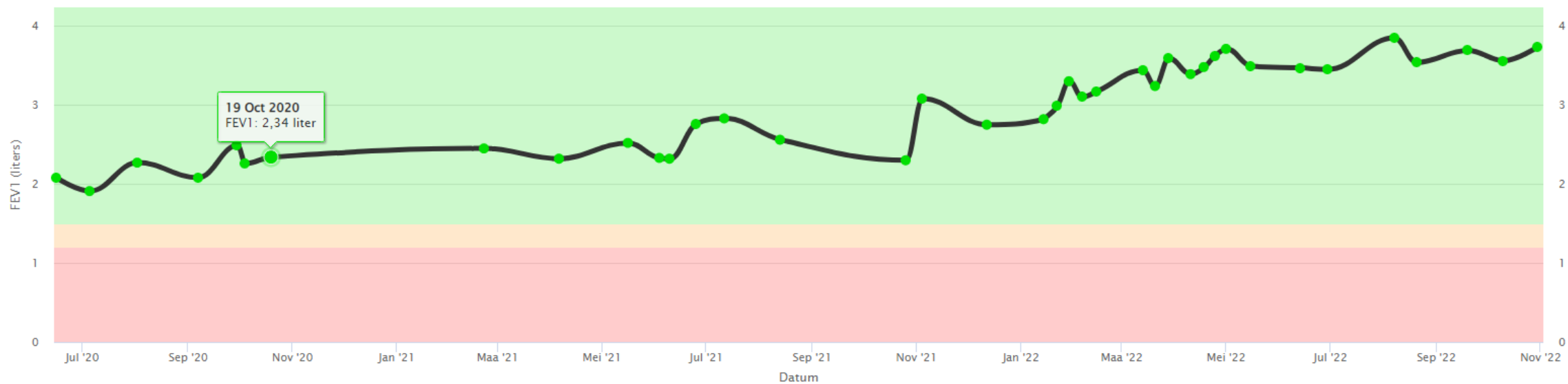
Longfunctie



Vragen aan het
team



Research



	Datum	FEV1 (L)	Zone	
●	30-10-2022 09:49	3,74	Goede longfunctie	
●	10-10-2022 08:57	3,56	Goede longfunctie	
●	19-9-2022 09:17	3,69	Goede longfunctie	

Digitalisering / 'hybride zorg'

- Zorg op afstand kan polibezoeken (deels) vervangen
- Signaleren achteruitgang
- Geruststelling bij klachten
- Monitoren longfunctie bij infuusbehandeling thuis
- Maar ook... risico op foutief lage metingen en toename zorg/angst



Introductie effectieve CFTR-modulatoren

- Ivacaftor
- Lumacaftor/Ivacaftor
- Tezacaftor/Ivacaftor
- Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
- ...



Van onderzoek naar dagelijkse realiteit...

THE LANCET

Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial

Harry G M Heijerman*, Edward F McKone*, Damian G Downey, Eva Van Braeckel, Steven M Rowe, Elizabeth Tullis, Marcus A Mall, John J Welter, Bonnie W Ramsey, Charlotte M McKee, Gautham Marigowda, Samuel M Moskowitz, David Waltz, Patrick R Sosnay, Christopher Simard, Neil Ahluwalia, Fengjuan Xuan, Yaohua Zhang, Jennifer L Taylor-Cousar*, Karen S McCoy*, on behalf of the VX17-445-102 Trial Group†

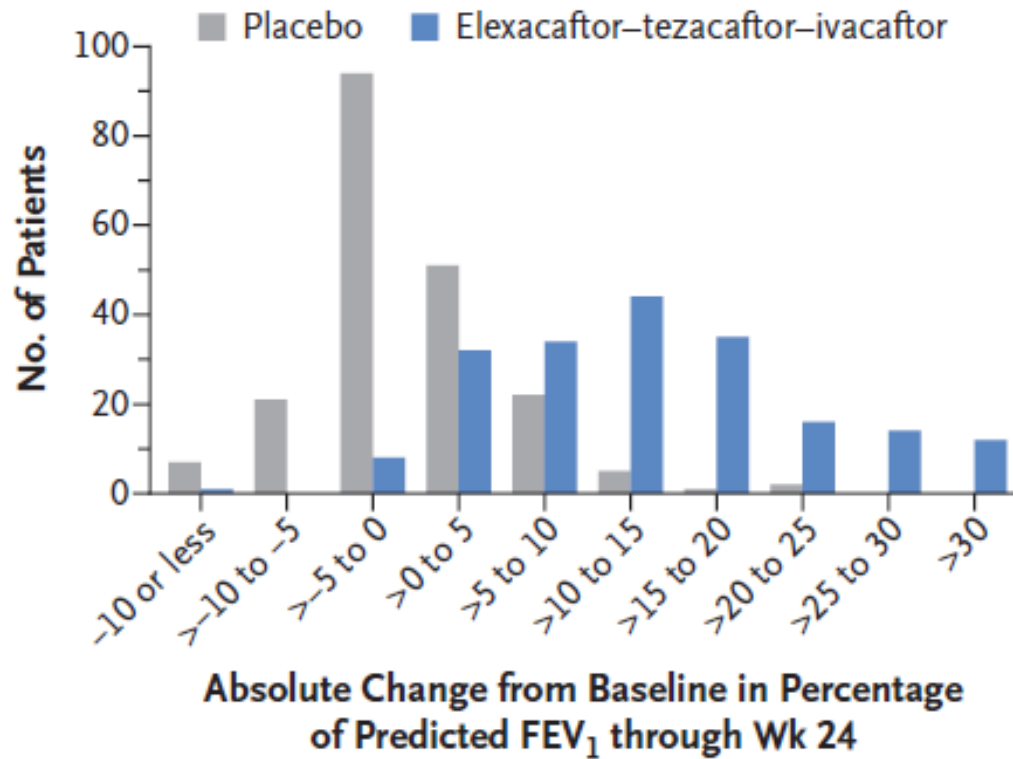
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Elxacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

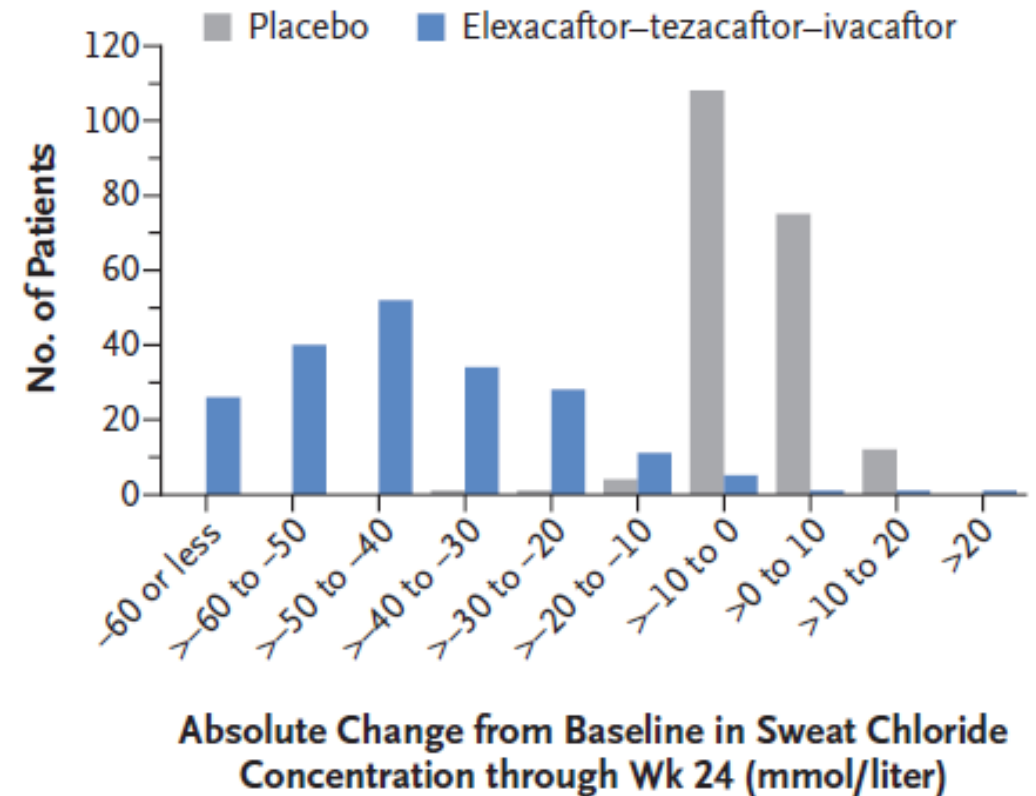
P.G. Middleton, M.A. Mall, P. Dřevínek, L.C. Lands, E.F. McKone, D. Polineni, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, F. Vermeulen, G. Marigowda, C.M. McKee, S.M. Moskowitz, N. Nair, J. Savage, C. Simard, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, S.M. Rowe, and R. Jain, for the VX17-445-102 Study Group*

→ Maar... nu gebruik door veel meer patiënten:
werking?
bijwerkingen?

Individuele verschillen



Longfunctie (FEV1)



Zweetchloride

Modulatoren: *omgaan met verwachtingen*

- **Wat als je nog niet in aanmerking komt voor CFTR-modulator?**
- **Wat als de werking tegenvalt? Er meer verwacht was?**
- **Wat als de bijwerkingen dusdanig zijn dat je moet stoppen?**
- **Wat te doen bij goed effect, maar forse bijwerkingen?**
- **Hoe verandert je leven bij een heel goed effect?**



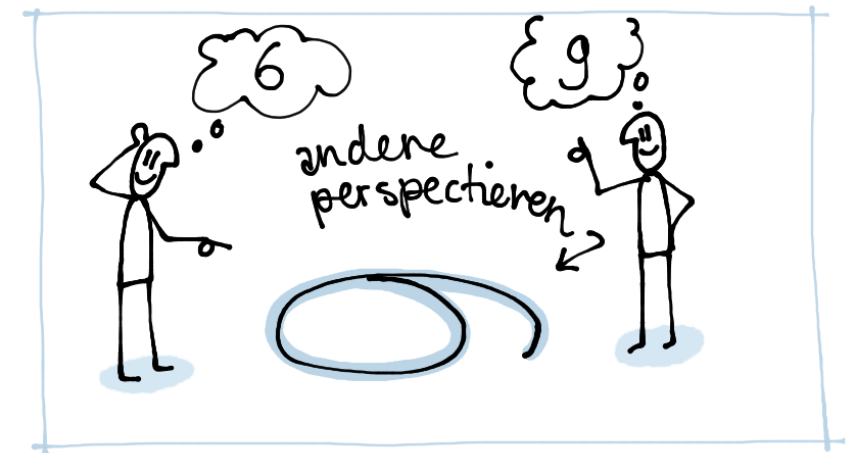
Modulatoren: *een nieuwe realiteit*

Een nieuw medicijn, een nieuwe toekomst?

Een nieuw medicijn, een nieuw verleden?

→ Rol medisch psycholoog

→ Begeleiding door coach NCFS



Modulatoren: *Verandering in therapie?*

- Hypertoon zout?
- Pulmozyme?
- Dagelijks huffen / PEP-en?
- Antibiotica vernevelen?

CLINICAL STUDY DESIGN

Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis

The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design

Nicole Mayer-Hamblett^{1,2,3}, David P. Nichols^{1,2}, Katherine Odem-Davis¹, Kristin A. Riekert^{4*}, Greg S. Sawicki^{5,6}, Scott H. Donaldson⁷, Felix Ratjen^{8,9}, Michael W. Konstan¹⁰, Noah Simon^{1,3}, Daniel B. Rosenbluth¹¹, George Retsch-Bogart¹², John P. Clancy^{13,14}, Jill M. VanDalfsen¹, Rachael Buckingham¹, and Alex H. Gifford^{15,16}



Conclusions—There is considerable support among the CF community and CF clinicians in the U.S. for controlled trials to assess the safety and impact of treatment simplification in patients taking highly effective modulator therapy.

A. Gifford. J Cyst Fibros. 2020 September ; 19(5): 762–767

Modulatoren: *Verandering in complicaties?*

- Pseudomonas
- “ABPA” (allergische reactie op aspergillus-schimmel)
- Schimmelinfecties
- CF-gerelateerde diabetes

Pseudomonas ?

- Lager risico op kolonisatie? → *leefregels versoepelen?*
- Andere behandelstrategie als je pseudomonas vindt?
- Onderhoudsbehandeling nodig? En zo ja, hoe dan?
- Na start CFTR-modulator opnieuw proberen weg te krijgen?

Schimmelinfecties ?

- Gaan die minder voorkomen?
- Hoe te behandelen...?



Lastige interacties van anti-schimmel medicijnen met CFTR-modulatoren

Modulatoren: *Verandering in zorgvraag*

- **Zorgbehoefte**

Poliklinisch: lagere controlefrequentie? Meer zorg op afstand?

Klinisch: veel minder ziekenhuisopnames

- **Nieuwe/onbekende complicaties of bijwerkingen?**

- **Organisatie CF-zorg?** Meer op afstand? Vaker 'in de buurt'?

- **Zwangerschappen**

Conclusie

CF-zorg is en blijft in beweging

1. CFTR-modulatoren hebben (nu al) grote impact op de zorg
2. Minder ziekenhuisbezoek en –opnames & andere ‘zorgvraag’
3. Heel veel nieuwe vragen waarop we het antwoord nog niet weten

→ *onderzoek en ervaringen...*

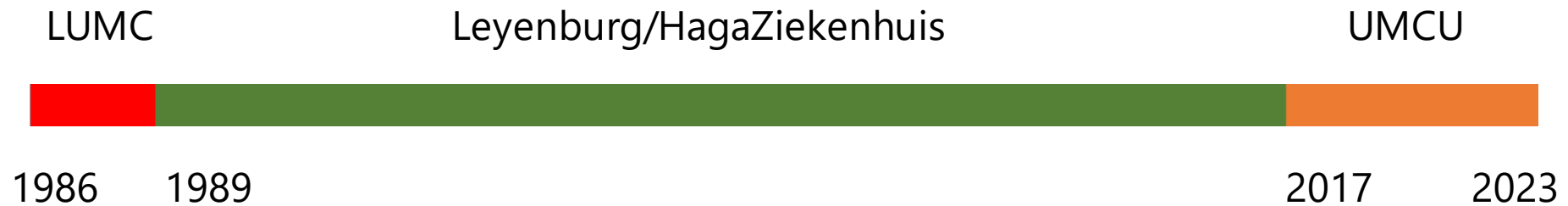
***Samen gaan we op zoek naar de antwoorden en...
proberen de CF-zorg nog verder te verbeteren***





Dag 2022

Harry's persoonlijke terugblik op de CF-zorg



NEDERLANDSE
CYSTIC FIBROSIS
STICHTING

Heel veel dank!



Willem Bakker

Overleden 30 augustus 1997

59 jaar

Samen met Willem in 1989 van het UMC Leiden naar het Leyenburg
Oprichting CF centrum voor volwassenen.

Trend in mortaliteit in Cystic fibrosis in Italië van 1970 to 2011

G. Alicandro et al. / Journal of Cystic Fibrosis 14 (2015) 267–274

269

Table 1
Number of deaths due to cystic fibrosis by gender and age group, 1970–2011^a.

Gender	Age group	1970– 1975	1976– 1981	1982– 1987	1988– 1993	1994– 1999	2000– 2005	2006– 2011	Whole period
Total	<1 year	205	129	70	60	31	19	12	526
	<28 days	77	55	26	29	16	8	3	214
	1–9 years	107	90	67	35	12	9	6	326
	10–19 years	15	62	69	88	95	77	43	449
	20–29 years	8	5	11	34	87	95	93	333
	30–39 years	1	1	5	6	25	49	74	161
	≥40 years	2	6	9	12	19	39	65	152
	Total	338	293	231	235	269	288	293	1947

De eerste jaren.....

- 1986-1989: starten met inhalatie met antibiotica.
- 1990 Opening CF centrum door Els Borst.
- 1990 Eerste Longtransplantatie bij CF in samenwerking met het Antonius Ziekenhuis Nieuwegein.
Jules van de Bosch, longarts / Aart Brutel, de la Riviere, chirurg
- 1991 Mijn promotie: Studies in the clinical management of CF
- 1991- 1993 Intraveneuze thuis behandeling.
- 1993 Pulmozyme: eerste CF specifieke medicijn: met dank aan Els Borst
- 1999 Europees CF Congres in Den Haag, met veel dank aan Jan van der Heijden, Arjan Visser en Han van der Laag.



NCFS en ECFS

1989: ontdekking van het CF Gen: Riordan/Collins/Tsui

Van symptoombestrijding naar behandeling van de oorzaak.

This is not just an academic exercise by a bunch of nerdy gene hunters.
This is an effort that will transform medicine

Francis Collins



Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA

JOHN R. RIORDAN, JOHANNA M. ROMMENS, BAT-SHEVA KEREM, NOA ALON,
RICHARD ROZMAHEL, ZBYSZKO GRZELCZAK, JULIAN ZIELENSKI, SI LOK,
NATASA PLAVSIC, JIA-LING CHOU, MITCHELL L. DRUMM, MICHAEL C. IANNUZZI,
FRANCIS S. COLLINS, LAP-CHEE TSUI

Science, September 8, 1989

Wat is er in de organisatie van de CF zorg in Nederland gebeurd?

- **Samenwerking NCFS – zorgverleners : We hebben hetzelfde doel!**
- **Centralisatie / financiering van de CF zorg**
- **Registratie en kwaliteitsoverleg**
- **Ieder jaar een jaarlijkse ontmoetingsdag**
- **Goed gecoördineerde informatie uitwisseling met patiënten/ouders/familie**
- **Onderzoek gefinancierd door NCFS**
- **Kwaliteits keurmerk voor centra ontwikkeld**

Development and outcomes of a patient driven cystic fibrosis quality of care improvement project

Jacqueline J. Noordhoek^{a,*}, Joshena Jeyaratnam^b, Dominique Zomer^a,
Vincent A.M. Gulmans^a, Cornelis K. van der Ent^b, Harry G.M. Heijerman^b





1992 -

Journal of **CYSTIC FIBROSIS**

**The Official Journal of the
European Cystic Fibrosis Society**

A new quarterly journal from January 2002

Elsevier

www.ecfsoc.org

Editor-in-Chief

H.G.M. Heijerman, Dept. of
Pulmonology, Leyenburg Hospital,
The Hague, The Netherlands.

Editorial Board

F. Abreu e Silva	Brazil
D. Bilton	United Kingdom
P. Bye	Australia
J.-J. Cassiman	Belgium
M. Connese	Italy
S. Conway	United Kingdom
J. Dodge	United Kingdom
G. Döring	Germany
P.R. Durie	Canada
X. Estivill	Spain
I. Götz	Austria
N. Høiby	Denmark
H.R. de Jonge	The Netherlands
L. Lannefors	Sweden
E. Puchelle	France
F. Ratjen	Germany
M. Schöni	Switzerland
B. Strandvik	Sweden
D.J. Touw	The Netherlands
P.A.R. Vandamme	Belgium
S. Wolfe	United Kingdom

Wat is er in de organisatie van de CF zorg in Europa gebeurd?



2005

Journal of Cystic Fibrosis 4 (2005) 7–26



Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus

Eitan Kerem*, Steven Conway, Stuart Elborn, Harry Heijerman

For the Consensus Committee¹

Department of Pediatrics and CF center, Mount Scopus, Jerusalem 91240, Israel

Table 1
The suggested number of whole time equivalent staff (WTE) required for every 50 patients on full care

Staff member	Specialist Pediatric Center	Specialist Adult Center
Consultant 1	0.5	0.5
Consultant 2	0.2–0.3	0.2–0.3
Staff grade	0.4	0.6
Registrar	0.5	0.5
Specialist nurse	1.0–1.5	1.0–1.5
Physiotherapist	0.5–1.0	1.0
Dietitian	0.4	0.4
Social worker	0.4	0.4
Psychologist	0.4	0.4
Secretary	1.0	1.0
Pharmacist	0.3	0.3



CF Research News for January 2004

[CF Research News Archive](#) / [CF Research News for January 2004](#)

CF Research News

[Home](#)

[Archive](#)

[September 2022](#)

1

[August 2022](#)

4

[July 2022](#)

8

[June 2022](#)

3

[May 2022](#)

8

[April 2022](#)

10

[March 2022](#)

9

[February 2022](#)

11

[January 2022](#)

11

CF Research News

With the CF Research News, we aim to bridge the gap between people with CF and the researchers investigating CF and how best to treat those with the condition.

We want to provide access to patients, parents, relatives, friends and caregivers of patients with CF to all scientific work mainly published in the Journal of Cystic Fibrosis (JCF).

All PDF files published hereunder are lay version summaries of work published in the JCF.

Theme

Search Terms

- Any -

Apply

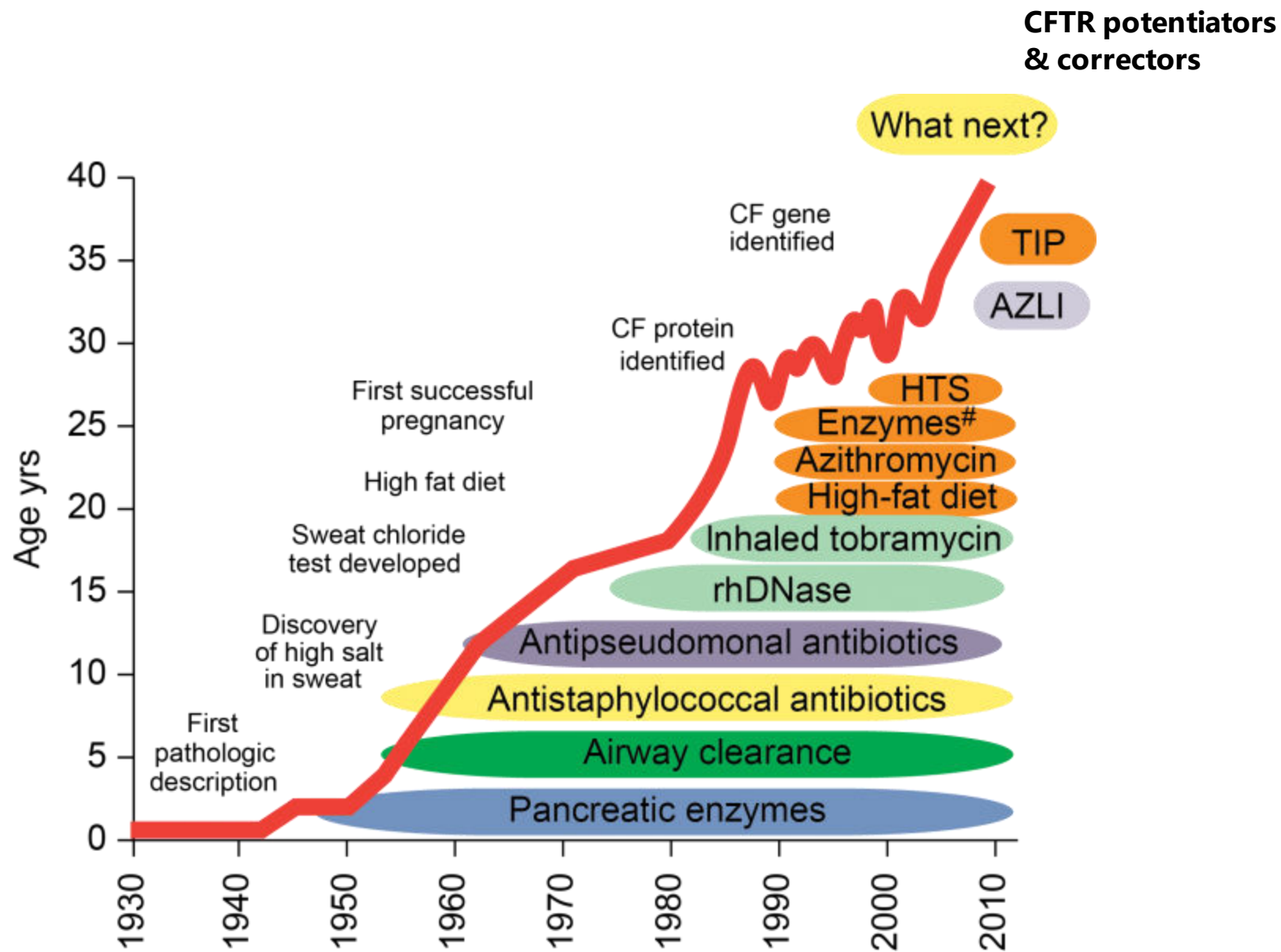
January 2004

Title: **Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis.**

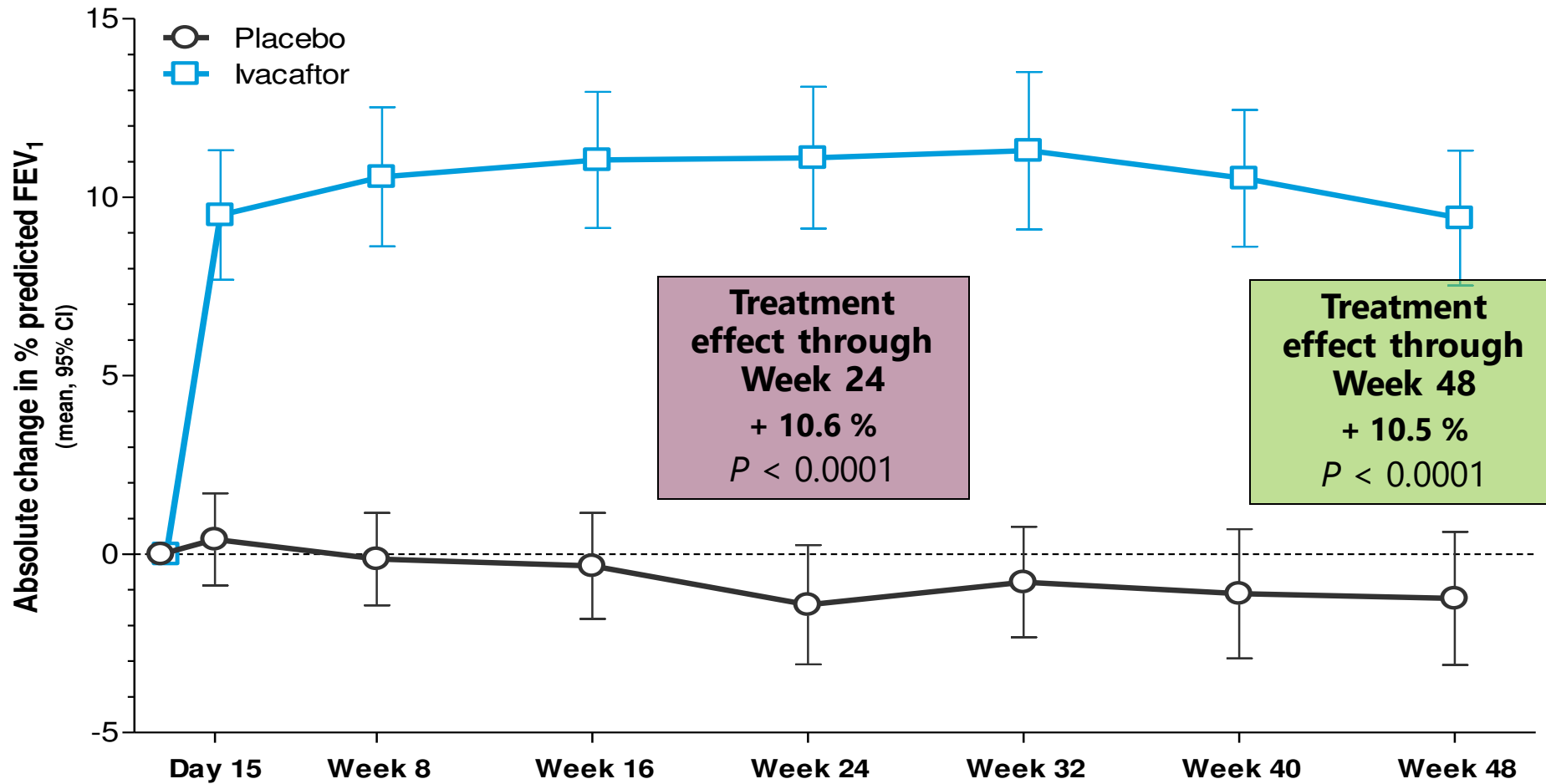
Authors: **Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, Sheppard L, Kaufman JD**

References: Am J Respir Crit Care Med. 2004 Apr 1;169(7):816-21. Epub 2004 Jan 12.

 [CF Research News Article](#)
[Scientific Abstract](#)

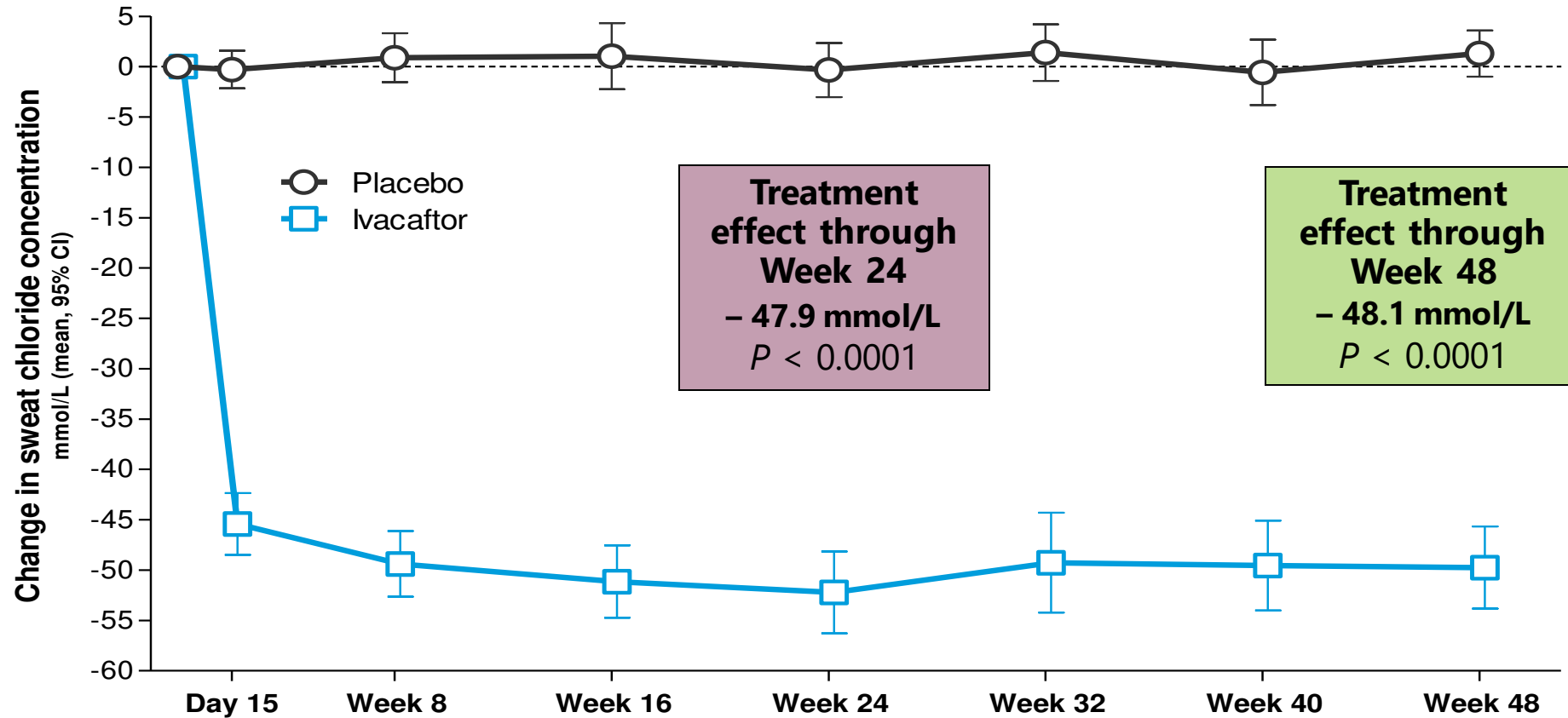


Verandering van FEV1, % voorspeld.



Ramsey et al., N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1663-72

Verandering in het chloorgehalte in het zweet



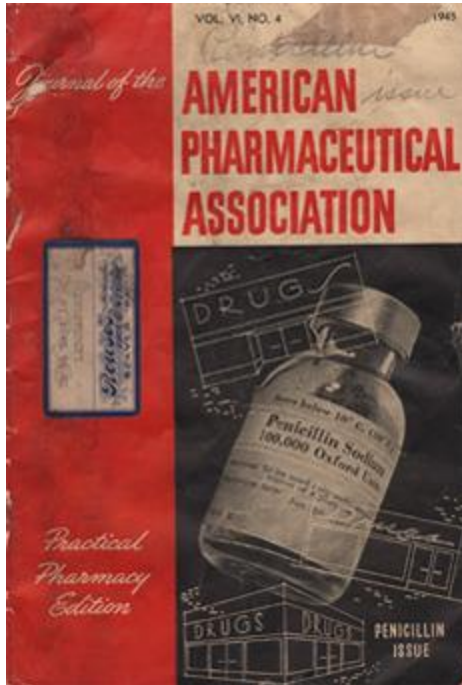
Ramsey et al., N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1663-72

Vergoeding van nieuwe geneesmiddelen

Een behoorlijke strijd: maar samen (NCFS en CF dokters) lukt het

Maar is het nu allemaal zo duur????

Penicilline in 1944



1944: USD 20,= per 100.000 EH.

Bij pneumonie 4 x 1.000.000 EH = **800 USD per dag**
(in 1945)

USD purchasing power: 1945-2015: +/- factor 10

Bij gelijkblijvende prijs met correctie voor inflatie zou een
Behandeling van een gewone pneumonie voor een periode
van 7 dagen nu **56.000 USD** bedragen.

Kosten 2016: per dag € 3,51, voor 7 dagen: **€24,57**

424 MARCH 24, 1945

CORRESPONDENCE

BRITISH
MEDICAL JOURNAL

as the present-day lecturer uses an actual patient for demonstration. In effect they constitute a series of selected patients, untiring, and constantly "on tap" at all stages of their disease. Such film-strips—they are not true films—can be assembled as required, with a few feet of black spacer-strip between cases, and the projector used to run each case through, stopping on the spacer until the next case is required. We used this method for Mr. Robert Ollerenshaw's presidential address to the Orthopaedic Section of the R.S.M. a few years before the war to demonstrate in London a series of patients who lived in the North and who were therefore not available for the meeting.

Finally, I can confirm from my own experience, both in the Service and before, the efficiency of the film as an instrument of education. But it must be properly used, otherwise we shall build up a barrier of conservative opposition to this development from people who say that the film is no good, but who really mean that *bad* films are no good. The Scientific Film Association may be "interested in means rather than

the worker of 12 months' experience is not demanded for the raw recruit who enters a sanatorium for training.

Your correspondent is right: "make do and mend" have reached saturation point. An entirely new approach to the training of nurses is needed if *nursing* is to survive.—I am, etc.,
London, W.2. EVELYN C. PEARCE.

Penicillin : Price and Manufacture

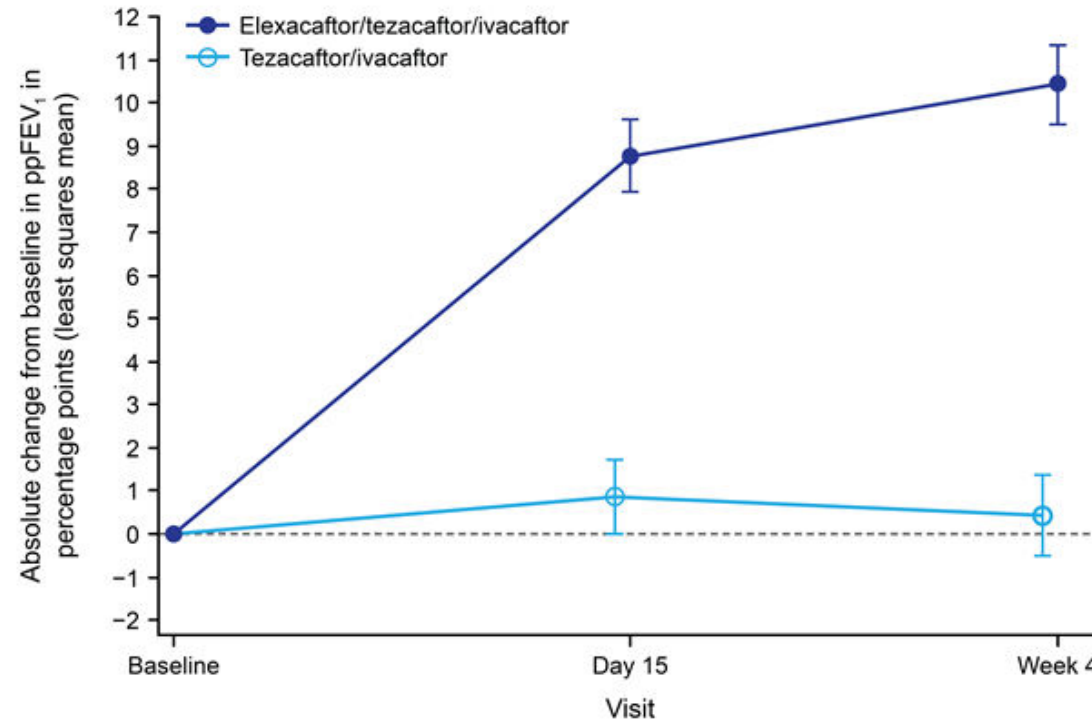
SIR,—I am very much obliged to Dr. Frank Hartley for his instructive letter (March 3, p. 307) on the subject of the price of penicillin. Even now, however, we have not been told what the price of penicillin is or why there is any need to make a secret of it. What exactly does Dr. Hartley mean by saying that the rumoured price is in excess of the real one by 1,000%? Does he mean ten times as much? If so, I can only imagine that the 1,000 was used to make the figures more impressive, like expressing a mile in terms of millimetres.

I think Dr. Hartley need hardly be surprised that there is still a widespread impression in the public mind that there is a

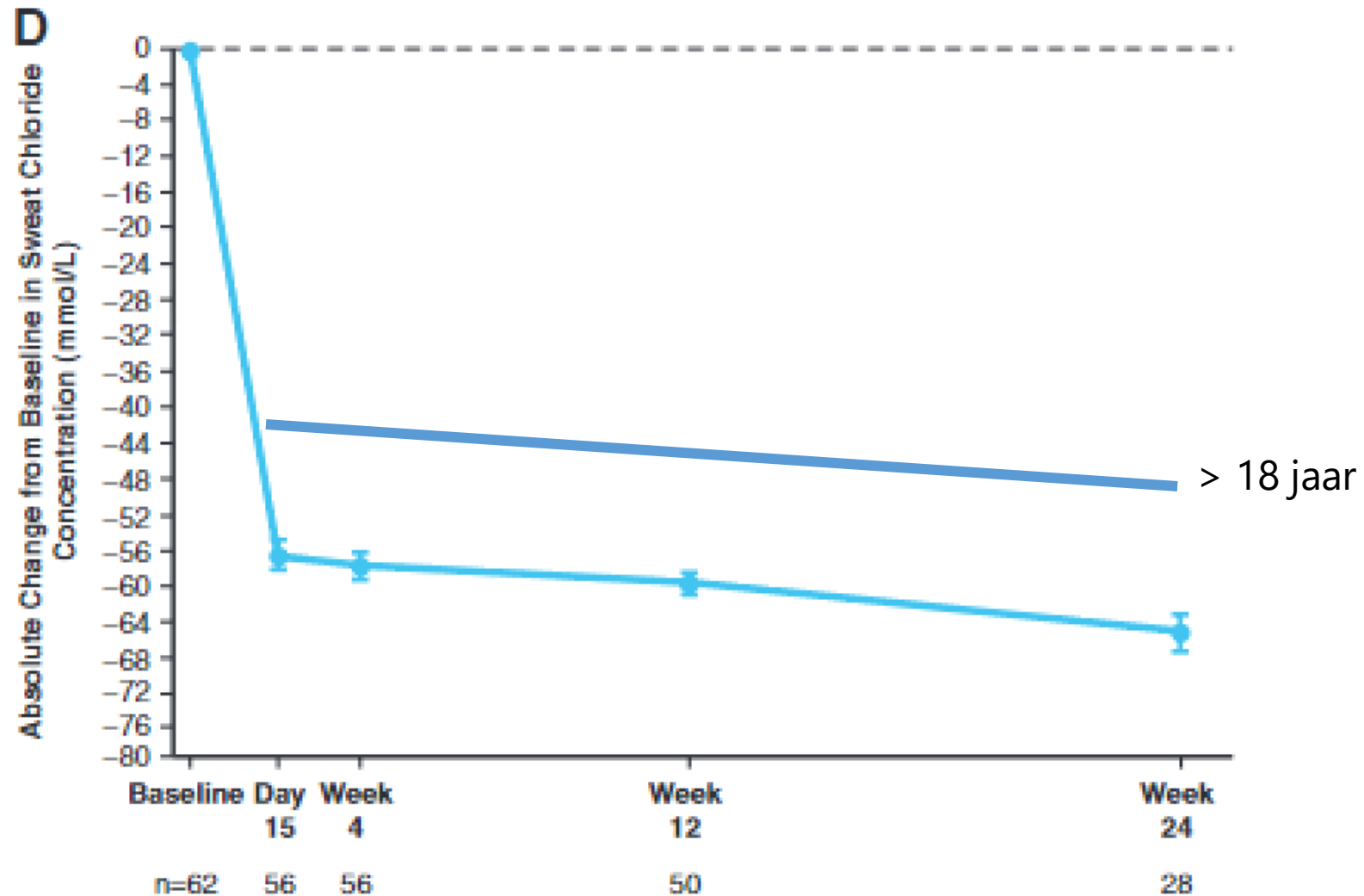
Nieuwe CFTR modulatoren.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

bij dF508/dF508 Longfunctie



Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bij kinderen van 6-11 jaar met minimaal 1 F508del mutatie.





De Toekomst

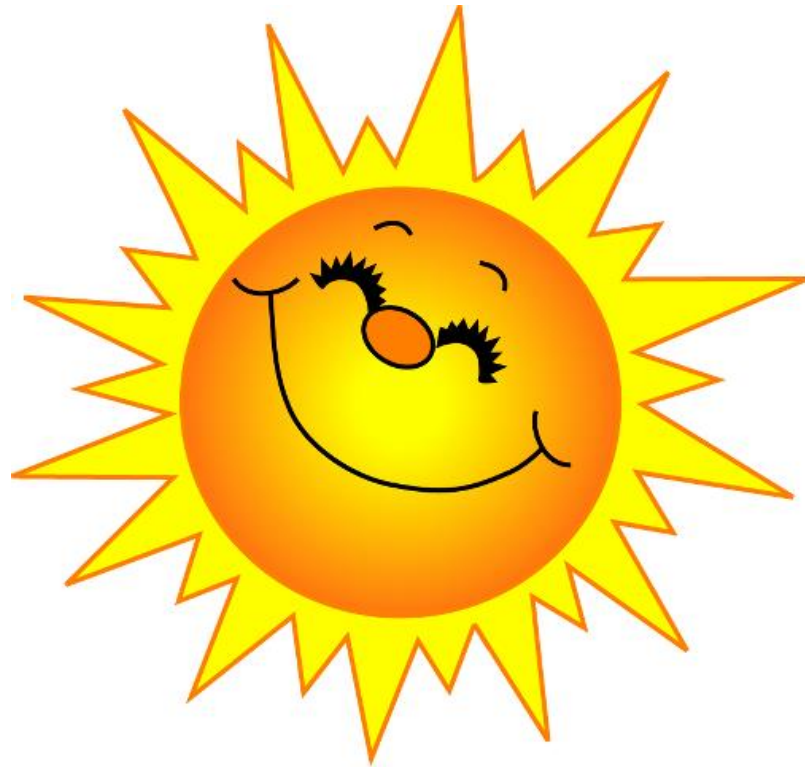
Mensen met een CF gerelateerde mutatie worden gezond oud.

Maar:

- Botstructuur
- Micro en macrovasculaire dysfunctie
- Diabetes
- Leverziekte

**Wat doet dat bij de oudere mens met een CF gerelateerde mutatie?
En hoe kan je dat voorkomen en behandelen?**

CF = geen longziekte



Nogmaals heel veel dank!