Real-world populatiefarmacokinetiek van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij kinderen met cystische fibrose: een prospectieve observationele studie

Steffie E.M. Vonk [a]*, **Suzanne W.J. Terheggen-Lagro** [b], **Eric G. Haarman** [b], **Simone Hashimoto** [c], **Anke H. Maitland-van der Zee** [c], **Ron A.A. Mathôt** [d] en **E. Marleen Kemper** [de], namens de Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) onderzoeksgroep

[a] Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, Afdeling Ziekenhuisapotheek & Klinische farmacologie; thans: Maastricht UMC+, Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie.
[b] Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, Emma Kinderziekenhuis, Afdeling Kinderlongziekten en Allergie.
[c] Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, Afdeling Longziekten.
[d] Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, Afdeling Ziekenhuisapotheek & Klinische farmacologie.
[e] Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, Afdeling Vasculaire geneeskunde.

* Correspondentie: steffie.vonk@mumc.nl.

Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: Vonk SEM, Terheggen-Lagro SWJ, Haarman EG, Hashimoto S, Maitland-van der Zee AH, Mathôt RAA, Kemper EM; Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) research group. Real-world pharmacokinetics of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: a prospective observational study. J Cyst Fibros. 2025 May;24(3):526-533. doi: 10.1016/j.jcf.2025.03.008.

Geen belangenverstrengeling gemeld.
Voor de uitgave van haar proefschrift ontving zij een bijdrage van de Stichting KNMP-fondsen.

Citeer als: Vonk SEM, Terheggen-Lagro SWJ, Haarman EG, Hashimoto S, Maitland-van der Zee AH, Mathôt RAA, Kemper EM. *Real-world* populatiefarmacokinetiek van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij kinderen met cystische fibrose: een prospectieve observationele studie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2025;10:a1805.

KERNPUNTEN

- Dit is de eerste studie waarin de populatiefarmacokinetiek van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en hun actieve metabolieten bij kinderen met cystische fibrose op basis van *real-world* data wordt beschreven.
- De variabiliteit in de geneesmiddelblootstelling was groot binnen en tussen leeftijdsgroepen, maar met voldoende hoge concentraties voor een therapeutisch effect.
- Er werd geen directe relatie gevonden tussen de blootstelling (AUC) en effectiviteit, dan wel bijwerkingen.

INLEIDING

Cystische fibrose (CF) is een autosomaal recessieve genetische aandoening met een incidentie van 1:3000 in Europa [1]. Door een mutatie in het *CF transmembrane conductance regulator* (CFTR)-gen is de aanmaak van het eiwit dat het zouttransport van cellen reguleert verstoord. Hierdoor worden verschillende orgaansystemen aangetast door taai slijm, zoals de longen, lever, pancreas en darmen [2]. Tot voor kort bestond de behandeling van CF uit symptomatisch en ondersteunend handelen [3]. Recent zijn er nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen die direct aangrijpen op de oorzaak van de ziekte: de CFTR-modulatoren.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) is de meest potente CFTR-modulator die zorgt voor een significante verhoging van de *forced expiratory volume in one second* (FEV1; een maat voor de longfunctie) na één jaar, met een gelijkblijvend effect na twee jaar. Daarnaast werden ook positieve effecten gezien op andere parameters, zoals vermindering van het aantal pulmonale exacerbaties, ziekenhuisopnames, positieve kweken en een toename van de *body mass index* (BMI) [4]. ETI wordt nu gebruikt door alle mensen met CF met minimaal één F508del-mutatie. In Nederland betreft dit ongeveer 90% van de mensen met CF [5]. ETI kwam in Nederland in 2022 op de markt voor adolescenten vanaf 12 jaar en volwassenen en later in het jaar ook voor kinderen vanaf 6 jaar.

Ondanks de positieve resultaten, is er veel variatie in de klinische respons. Bij sommige mensen met CF is er sprake van een effect, terwijl anderen minder of

ABSTRACT

Real-world population pharmacokinetics of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: a prospective observational study

Background

The clinical efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) in children with cystic fibrosis (cwCF) is variable: some respond, while others do not or have side effects. The pharmacokinetics (PK) of ETI are poorly described in published research, particularly when it comes to children. Knowledge of the PK in this population may provide more insight into the exposure-response relationship of ETI and its corresponding inter-patient variability (IIV).

Objective

The aim of this study was to evaluate the PK of ETI in cwCF in a real-world setting.

Design

A prospective, observational PK study was conducted in cwCF starting with ETI. PK samples were collected at home using dried blood spots (DBS), and during regular outpatient hospital visits. Clinical efficacy and safety data were gathered and evaluated.

Methods

Population PK (popPK) models were developed using nonlinear mixed-effects modelling.

Results

A total of 29 children (age 6-17 years, weight 19-62 kg) were included in this study. Novel popPK models were developed for ETI and their main metabolites. There was significant variability in AUC of ETI within and between age groups, aligning with the references in the product information. All children had concentrations within or above the range needed for a clinical response; 71%, 55% and 92% of de average or trough concentrations were above the EC_{90} and 100% above the EC_{50} for ETI, respectively. An exploratory exposure-response analysis found no direct relationship between AUC and sweat chloride, ppFEV1, or side effects.

Conclusion

This study is the first analysis of ETI popPK in cwCF. The developed popPK models may be used to further study the response-efficacy relationship and its variability within cwCF, as a basis for more personalized dosing.

geen effect ervaren, of juist bijwerkingen hebben. De interindividuele variabiliteit (IIV) in de farmacokinetiek (PK) lijkt groot en daarom is de hypothese dat bepaalde patiënten worden overgedoseerd en andere ondergedoseerd. Meer kennis over de PK in een *real-world* klinische setting kan inzicht geven in de bloostelling-responsrelatie en de bijbehorende IIV.

Er zijn weinig gepubliceerde studies die de PK van ETI beschrijven, met name bij kinderen. De enige bekende populatiefarmacokinetische (popPK) gegevens van adolescenten en volwassenen zijn beschreven in registratiedocumenten [6].

Het primaire doel van dit onderzoek was om de popPK van ETI en de actieve metabolieten te beschrijven bij kinderen met CF en om factoren te identificeren die geassocieerd zijn met de IIV. Daarnaast werd de blootstelling (AUC) vergeleken met referentiewaarden, en werden gemiddelde concentraties (C_{avg}) of dalconcentraties (C_{min}) vergeleken met de maximale effectieve concentratie ($EC_{50\text{-}90}$), zoals beschreven in registratiedocumenten [6, 7]. Tot slot werd de correlatie onderzocht tussen de AUC en de klinische respons en bijwerkingen.

METHODEN

Het betrof een prospectieve, multicenter, observationele PK-studie met een follow-up van 12 maanden (4 tot 5 reguliere controles op de polikliniek). Inclusiecriteria waren kinderen met CF van 6-17 jaar met minimaal één *F508del*-mutatie, die ETI gebruikten volgens het reguliere zorgprotocol: 200/100/300 mg/dag bij ≥ 6-jarigen ≥ 30kg, en 100/50/150 mg/dag bij 6-11-jarigen < 30 kg. Exclusiecriteria waren slechte therapietrouw (beoordeeld door de behandelend kinderlongarts) en gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers of -inductoren (voor de volledige lijst, zie ABR-formulier NL75811.018.21 in CCMO-register).

De steekproefgrootte werd bepaald met behulp van Monte Carlo-simulaties. Een steekproefgrootte van 15 patiënten per leeftijdsgroep (6-11 en 12-17 jaar), in totaal 30 patiënten, met PK-monsters op t = 0, 4 en 8 uur na inname, bleek voldoende om het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de PK-parameters klaring (CL) en verdelingsvolume (V) te schatten met 20% precisie en een power > 80% [11].

TABEL 1 DEMOGRAFISCHE EN BASISKENMERKEN PATIËNTEN

demografie	waarde
patiënten - n	29
vrouw - n (%)	15 (52)
leeftijd (jaar) - mediaan (range)	11 (6-17)
gewicht (kg) - mediaan (range)	36 (19-62)
lengte (cm) - mediaan (range)	147 (113-184)
mutatie homozygoot F508del - n (%) mutatie heterozygoot F508del - n (%) andere mutaties 1. 3849+10kbC>T 2. W1282X 3. 1717-1G>A 4. G85E 5. G542X 6. A455E 7. 711+1G>T	22 (76) 7 (24)
kinderen per leeftijds-/doseergroep - n (%) - 6-11 jaar < 30 kg - 6-11 jaar ≥ 30 kg* - 12-17 jaar	 6 (21) 14 (48) 9 (31)
andere modulator gebruikt? - n (%) - ja • ivacaftor • lumacaftor/ivacaftor • tezacaftor/ivacaftor - nee	 25 (86) 0 (0) 21 (72) 15 (52) 4 (14)
comorbiditeiten - n (%) - cystische fibrose gerelateerde diabetes - distaal intestinaal obstructief syndroom - exocriene pancreasinsufficiëntie	 1 (3.4) 8 (28) 28 (97)
lever parameters - mediaan (range) - ALAT (U/L) - ASAT (U/L) - bilirubine (µmol/L)	 25 (9-123) 30 (14-241) 5 (3-14)
klinische parameters - mediaan (range) - ppFEV1 (%) - ppFVC (%) - zweetchlorideconcentratie (mmol/L)	 98 (60-135) 101 (67-142) 79 (32-107)
monsters per patiënt - mediaan (range) - plasma - DBS	 4 (3-5) 3 (3-6)

Variabelen worden gepresenteerd als aantal (%) of mediaan (range min-max).

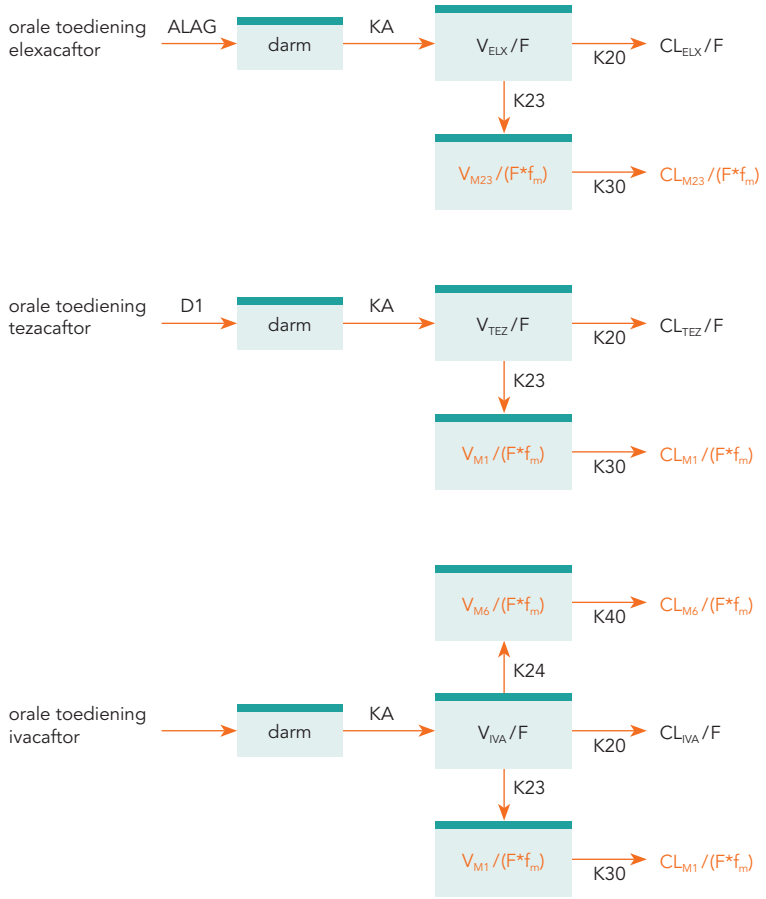
* Tijdens de studieperiode bereikten vijf kinderen in de leeftijds-/doseergroep 6-11 jaar ≥ 30 kg de leeftijd van 12 jaar.

ALAT: alanine-aminotransferase, ASAT: aspartaat-aminotransferase, ppFEV1: *percentage predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFVC: *percentage predicted forced vital capacity*, DBS: *dried blood spot*.

Patiënten en ouders werden getraind om thuis (op een willekeurig moment gedurende de studie) een PK-curve middels *dried blood spots* (DBS) af te nemen op t = 0, 4 en 8 uur na inname van ETI. Daarnaast werd tijdens elke reguliere visite een PK-monster afgenomen op een willekeurig tijdstip met DBS of een veneuze afname (indien er ook regulier bloedmonsters werden afgenomen).

Monstervoorbewerking en analyse van elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor en de metabolieten elexacaftor-M23,

FIGUUR 1 FARMACOKINETISCHE MODELLEN VAN ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR EN IVACAFTOR



K*mn* staat voor de snelheidsconstante tussen compartimentnummer *m* en compartimentnummer *n*.
K*n*0 staat voor de eliminatiesnelheidsconstante.

ALAG: vertragingstijd, KA: absorptieconstante, V/F: schijnbaar verdelingsvolume, ELX: elexacaftor, CL/F: schijnbare klaring, CL/(F*f_m): schijnbare klaring van de gemetaboliseerde fractie, V/(F*f_m): schijnbaar verdelingsvolume van de gemetaboliseerde fractie, D1: nulde-orde absorptie in de darm TEZ: tezacaftor, IVA: ivacaftor.

tezacaftor-M1, ivacaftor-M1 en ivacaftor-M6 in plasma en DBS werd uitgevoerd zoals beschreven in onze eerdere onderzoeken [8, 9].

PopPK-modellen werden ontwikkeld middels *nonlinear mixed-effects modelling* (NONMEM), waarbij de PK-parameters CL en V a priori allometrisch werden geschaald naar lichaamsgewicht. Na ontwikkeling van het structurele model werd een covariaatanalyse uitgevoerd om te kijken of deze de IIV konden verklaren. De volgende covariaten werden getest: leeftijd, geslacht, alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaat-aminotransferase (ASAT) en therapietrouw (op CL) en albumine (op V). De modellen werd beoordeeld en geselecteerd op basis van visuele inspectie van *goodness-of-fit-plots*, *objective function values*, parameterprecisie en *shrinkage*-waarden. De robuustheid van de parameterschattingen en de validiteit van de modellen werden respectievelijk geëvalueerd met een *bootstrap*-analyse (n = 1000) en een visuele weergave van de mate waarin het model de geobserveerde data kan voorspellen.

TABEL 2 PK-PARAMETERS VAN ELEXACAFTOR(-M23), TEZACAFTOR(-M1) EN IVACAFTOR(-M1/-M6)

parameters	elexacaftor	elexacaftor-M23	tezacaftor	tezacaftor-M1	ivacaftor	ivacaftor-M1	ivacaftor-M6
	schatting waarde (RSE) [shr]	**schatting** waarde (RSE) [shr]	**schatting** waarde (RSE) [shr]	**schatting** waarde (RSE) [shr]	**schatting** waarde (RSE) [shr]	**schatting** waarde (RSE) [shr]	**schatting** waarde (RSE) [shr]
CL* (L/h/70kg)	1,76 (8)	3,60 (12)	1,50 (6)	0,751 (4)	12,1 (8)	6,71 (7)	8,53 (11)
V* (L/70kg)	59,0 (13)	59,0 (FIX)	29,3 (6)	13,8 (21)	138 (8)	13,8 (FIX)	13,8 (FIX)
K_a (h^{-1})	1,63 (FIX)†	-	1,70 (FIX)†	-	0,546 (FIX)†	-	-
ALAG (h)	1,80 (28)	-	-	-	-	-	-
D_1 (h)	-	-	1,23 (FIX)	-	-	-	-
interindividuele variabiliteit							
CL (CV%)	37,8 (19) [5]	53,9 (13) [2]	26,6 (16) [5]	16,8 (26) [11]	38,1 (15) [2]	36,1 (13) [4]	52,7 (15) [2]
residuale variabiliteit							
prop. error (%)	32,3 (9,6)	36,5 (10)	22,5 (8)	23,4 (7)	33,7 (7)	-	-
prop. error plasma (%)	-	-	-	-	-	29,4 (8)	40,6 (11)
prop. error DBS (%)	-	-	-	-	-	41,2 (17)	46,0 (9)

* Schijnbare CL (CL/F) en V (V/F) voor de moederstoffen en schijnbare CL (CL/F * f_m) en V (V/F * f_m) voor de metabolieten. CL en V werden allometrisch geschaald naar gewicht (kg): CL = θ_{CL} * (gewicht/70)^{0,75} and V = θ_V * (gewicht/70)^1 voor zowel de moederstoffen als de metabolieten.
† De gefixeerde waarden voor de absorptiesnelheidsconstante van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor zijn gebaseerd op de populatiefarmacokinetische resultaten uit de registratiedocumenten van de Food and Drug Administration (FDA) in adolescenten/volwassenen [6,12,13].

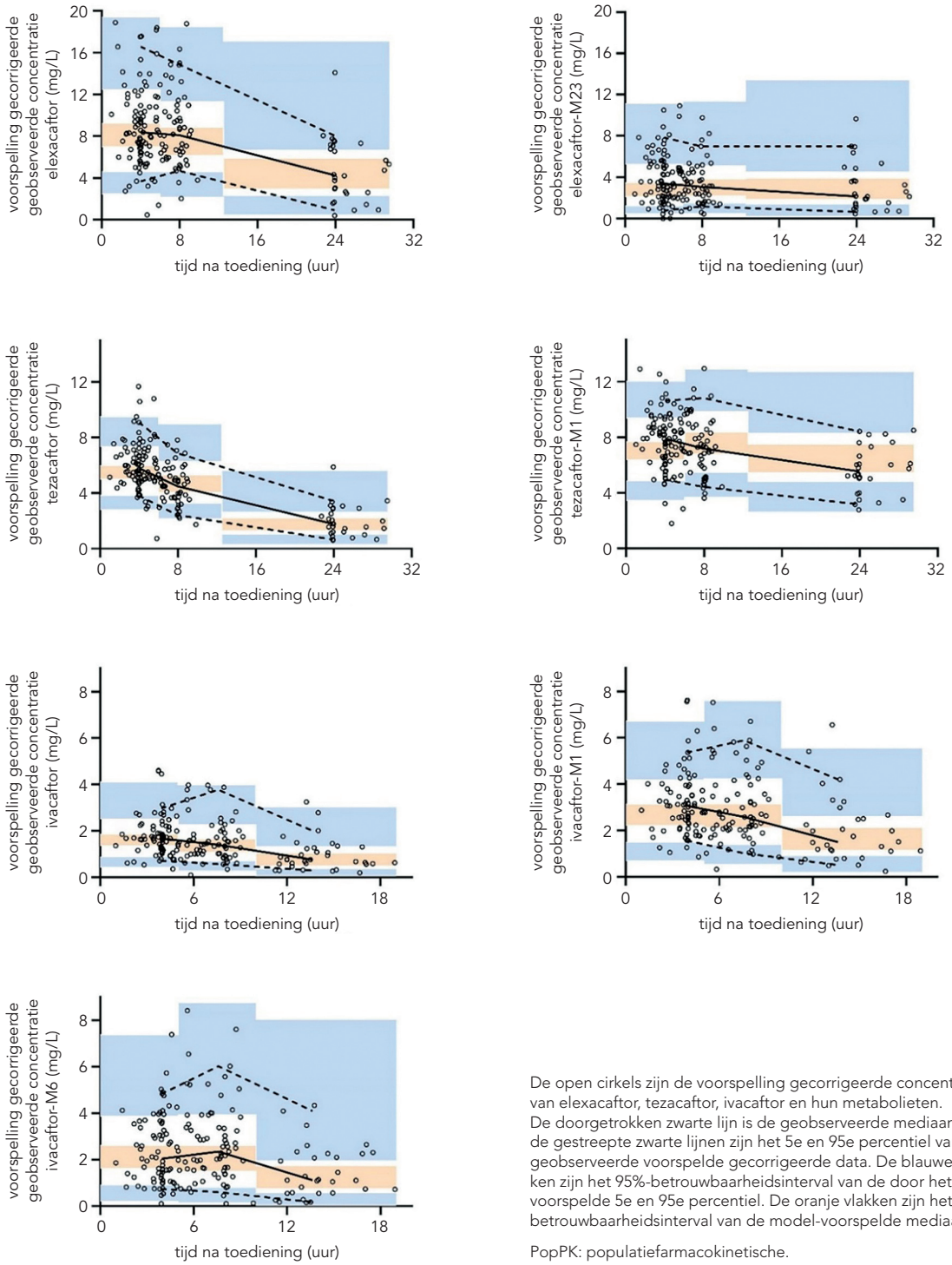
RSE: relatieve standaardfout in %, shr: *shrinkage* in %, BI: betrouwbaarheidsinterval, CL: klaring, V: verdelingsvolume, K_a: absorptiesnelheidsconstante, ALAG: absorptie lag time D_1: nulde-orde absorptie in het depotcompartiment, CV: variatiecoëfficiënt, prop. error: proportionele error, DBS: *dried blood spot*, F: biologische beschikbaarheid, f_m: fractie gemetaboliseerd in de metaboliet.

De AUC van ETI en de metabolieten werden bepaald middels empirisch Bayesiaans geschatte PK-parameters en vergeleken met de referentiewaarden uit de productinformatie [7]. C_{avg} en C_{min} werden vergeleken met de EC_{50}, afgeleid uit de registratiestudies [10]. De relatie tussen de AUC en de respons werd onderzocht door het verschil in *percentage predicted* (pp) FEV1 en de zweetchloridewaarden voor aanvang van ETI en tijdens de laatste studievisite te vergelijken met de bijbehorende AUC. De relatie tussen AUC en bijwerkingen werd onderzocht door het verschil in mediane AUC tussen twee groepen (met en zonder bijwerkingen) te evalueren.

RESULTATEN

In tabel 1 worden de demografische en basiskenmerken van de patiënten weergegeven. In totaal werden 29 patiënten geïncludeerd en 202 PK-monsters verzameld (119 plasma- en 83 DBS-monsters). In figuur 1 worden de PK-modellen voor elexacaftor(-M23), tezacaftor(-M1) en ivacaftor(-M1/-M6) weergegeven. In tabel 2 worden de finale popPK-parameterschattingen weergegeven. Er werden geen covariaten geïdentificeerd die de IIV verklaarden. In de visuele voorspelling (figuur 2) is te zien dat de ontwikkelde popPK-modellen de observaties adequaat konden beschrijven.

FIGUUR 2 VISUELE VOORSPELLING VAN DE DATA DOOR DE FINALE POPPK-MODELLEN



De open cirkels zijn de voorspelling gecorrigeerde concentraties van elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor en hun metabolieten. De doorgetrokken zwarte lijn is de geobserveerde mediaan en de gestreepte zwarte lijnen zijn het 5e en 95e percentiel van de geobserveerde voorspelde gecorrigeerde data. De blauwe vlakken zijn het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de door het model voorspelde 5e en 95e percentiel. De oranje vlakken zijn het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de model-voorspelde mediaan.

PopPK: populatiefarmacokinetische.

TABEL 3 AUC-SCHATTINGEN VERSUS REFERENTIES UIT DE PRODUCTINFORMATIE

		dosis* (mg/dag)	AUC† (mg*h/L) gemiddelde (SD)	referentie AUC‡ [7, 12] (mg*h/L) gemiddelde (SD)	P-waarde§
elexacaftor	6-11jr < 30 kg	100	128 (38,3)	116 (39,4)	0,25
	6-11jr ≥ 30 kg	200	208 (65,2)	195 (59,4)	0,35
	12-17jr	200	131 (48,4)	147 (36,8)	0,05
	volwassenen	200		168 (49,9)	
elexacaftor-M23	6-11jr < 30 kg	(100)	63,2 (29,0)	45,4 (25,2)	0,02
	6-11jr ≥ 30 kg	(200)	108 (53,1)	104 (52,0)	0,76
	12-17jr	(200)	72,1 (37,0)	58,5 (25,6)	0,02
	volwassenen	(200)		64,6 (28,9)	
tezacaftor	6-11jr < 30 kg	50	72,2 (13,7)	67 (22,3)	0,32
	6-11jr ≥ 30 kg	100	117 (28,4)	103 (23,7)	0,02
	12-17jr	100	78,6 (22,3)	88,8 (21,8)	0,01
	volwassenen	100		89,5 (23,7)	
tezacaftor-M1	6-11jr < 30 kg	(50)	157 (30,6)	153 (36,5)	0,69
	6-11jr ≥ 30 kg	(100)	215 (28,6)	220 (37,5)	0,43
	12-17jr	(100)	157 (26,1)	148 (33,3)	0,16
	volwassenen	(100)		128 (33,7)	
ivacaftor	6-11jr < 30 kg	150 in 2 doses	11,6 (3,43)	9,78 (4,50)	0,11
	6-11jr ≥ 30 kg	300 in 2 doses	25,1 (7,88)	17,5 (4,97)	< 0,001*
	12-17jr	300 in 2 doses	13,8 (4,67)	10,6 (3,35)	< 0,001*
	volwassenen	300 in 2 doses		12,1 (4,17)	
ivacaftor-M1	6-11jr < 30 kg	(150 in 2 doses)	21,2 (6,99)		
	6-11jr ≥ 30 kg	(300 in 2 doses)	44,2 (14,5)		
	12-17jr	(300 in 2 doses)	24,9 (8,38)		
	volwassenen	(300 in 2 doses)			
ivacaftor-M6	6-11jr < 30 kg	(150 in 2 doses)	19,0 (9,87)		
	6-11jr ≥ 30 kg	(300 in 2 doses)	37,4 (14,8)		
	12-17jr	(300 in 2 doses)	19,2 (10,8)		
	volwassenen	(300 in 2 doses)			

* De dagelijkse elexacaftor en tezacaftor dosis wordt in één gift gegeven. De dagelijkse ivacaftor dosis wordt in twee gelijke giften gegeven. In twee patiënten werd de ETI dosering gehalveerd, de AUC van ETI en de metabolieten werd verdubbeld om de AUC te kunnen vergelijken met de referentie AUC. Voor de metabolieten wordt de dosering van de moederstof weergegeven.
† $AUC_{0\text{-}24h\ ss}$ van elexacaftor, elexacaftor-M23, tezacaftor en tezacaftor-M1. $AUC_{0\text{-}12h\ ss}$ van ivacaftor, ivacaftor-M1 en ivacaftor-M6.
‡ Voor ivacaftor-M1 en ivacaftor-M6 zijn geen referentie AUC beschreven in de productinformatie van Kaftrio [7].
§ Statistisch verschil tussen de twee groepen werd getoetst door een ongepaarde t-test. P < 0,01 werd beoordeeld als statistisch significant verschillend.

AUC: oppervlakte onder de curve, SD: standaarddeviatie, ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

In tabel 3 worden de gemiddelde individuele AUC-schattingen per leeftijdsgroep weergegeven en vergeleken met de gemiddelde referentiewaarden uit de productinformatie. Over het algemeen correspondeerde de gemiddelde AUC per leeftijdsgroep goed. Kinderen van 6-11 jaar met een gewicht ≥ 30 kg leken gemiddeld een hogere AUC te hebben dan kinderen in de andere leeftijdsgroepen.

In figuur 3 worden de C_{avg} van elexacaftor en tezacaftor, en de C_{min} van ivacaftor weergegeven in relatie tot EC_{50-90}-waarden voor klinische eindpunten (ppFEV1 en zweetchloride), zoals gerapporteerd in de registratiestudies. Alle C_{avg}- en C_{min}-concentraties lagen boven de EC_{50}-waarden (elexacaftor: 0,5 mg/L, tezacaftor: 0,4 mg/L, ivacaftor: 0,04 mg/L). Daarnaast lag 71%, 55% en 92% van de C_{avg}- of C_{min}-concentraties boven de EC_{90}-waarden (voor respectievelijk elexacaftor: 4,5 mg/L, tezacaftor: 3,5 mg/L, ivacaftor: 0,35 mg/L).

Er werd geen significante correlatie gevonden tussen de verandering in zweetchloride en ppFEV1 enerzijds en de AUC anderzijds (figuur 4). Bijwerkingen werden gemeld door 15 van de 29 kinderen (52%) en waren over het algemeen mild (hoofdpijn, gastrointestinaal, uitslag) en verdwenen tijdens de studie. Twee kinderen (7%) ontwikkelden significante verhogingen van de leverenzymen, die verdwenen na verlaging van de dosis (van 200/100/300 mg naar 100/50/225 mg ETI per dag). Er werd geen significant verschil in AUC gevonden tussen kinderen met en zonder bijwerkingen (figuur 5).

BESCHOUWING

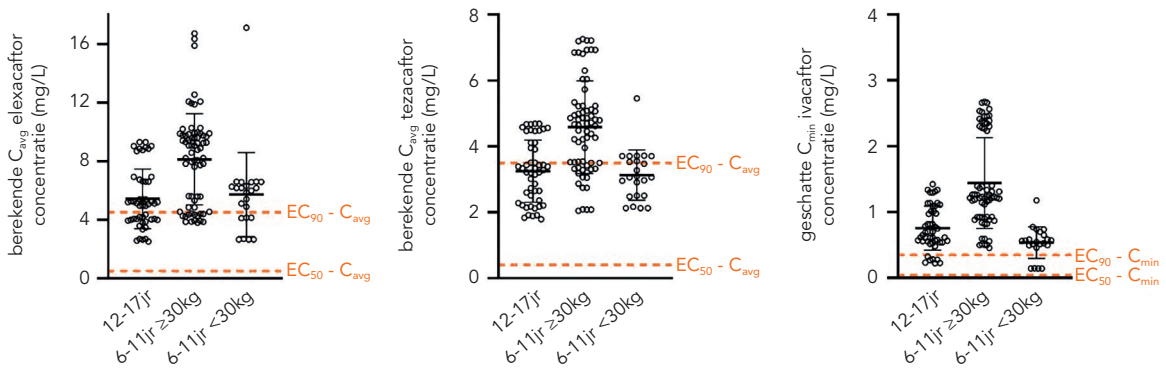
Dit is de eerste studie waarin de popPK van ETI bij kinderen met CF in een *real-world* klinische setting is onderzocht en modellen zijn ontwikkeld voor elk component, inclusief actieve metabolieten.

Er was een significante variabiliteit in de AUC, zowel binnen als tussen leeftijdsgroepen. In de groep van 6-11 jaar met een gewicht ≥ 30 kg leek de blootstelling hoger in vergelijking met de andere leeftijdsgroepen en volwassenen. Bovendien lagen alle C_{avg}- en C_{min}-waarden boven de EC_{50} en overschreed 55% van de concentraties zelfs de EC_{90}. Op basis hiervan lijkt het in principe mogelijk om lager te doseren met behoud van effectiviteit, waardoor het risico op een te hoge blootstelling en bijwerkingen kleiner wordt en mogelijk ook kostenbesparend kan zijn. Recente studies tonen aan dat het bij volwassenen met bijwerkingen mogelijk is de ETI-dosering te verlagen, met behoud van effectiviteit en ETI C_{min}-concentraties boven de EC_{50} [14, 15].

Er werd geen directe relatie gevonden tussen AUC en klinische respons of bijwerkingen. Bij de meeste kinderen was echter wel een respons waarneembaar, wat suggereert dat er sprake is van een plateau-effect (maximaal), waardoor een directe correlatie ontbrak. Dit is ook een aanwijzing dat de dosis mogelijk kan worden verlaagd. Een meer uitgebreide PK-farmacodynamische (PD)-analyse is echter nodig om deze PK-PD-relatie beter te begrijpen.

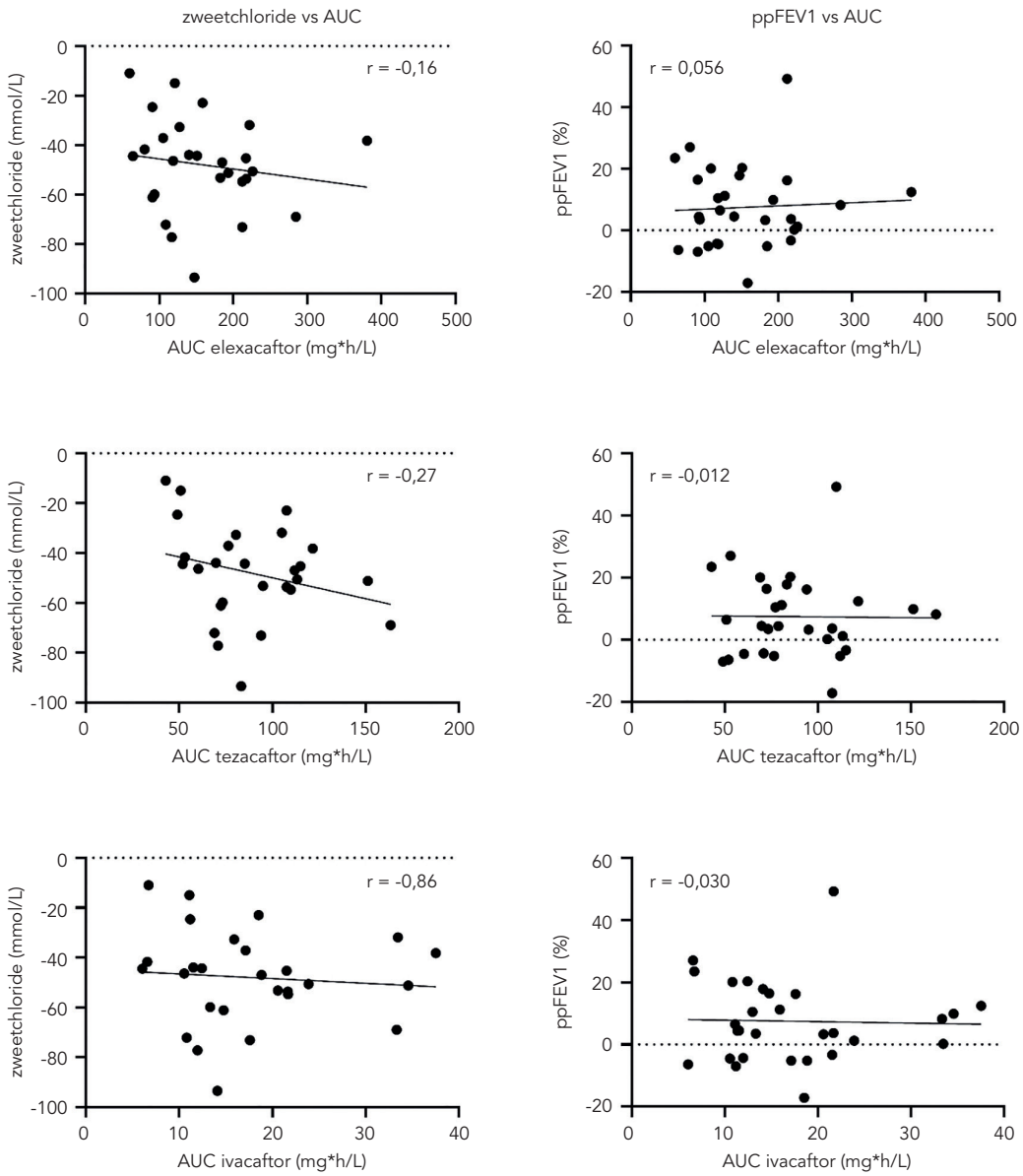
Een sterk punt van deze studie was het gebruik van DBS om bloedmonsters te verzamelen. Hierdoor kon ook

FIGUUR 3 GEMIDDELDE ELEXACAFTOR EN TEZACAFTOR CONCENTRATIES (C_{AVG}) EN IVACAFTOR DALCONCENTRATIES (C_{MIN}) IN RELATIE TOT HUN 50E EN 90E PERCENTIEL EFFECTIEVE CONCENTRATIES (EC_{50-90}) PER LEEFTIJDSGROEP [10]



De dikke zwarte horizontale lijn is de gemiddelde (±SD) waarde per leeftijdsgroep.

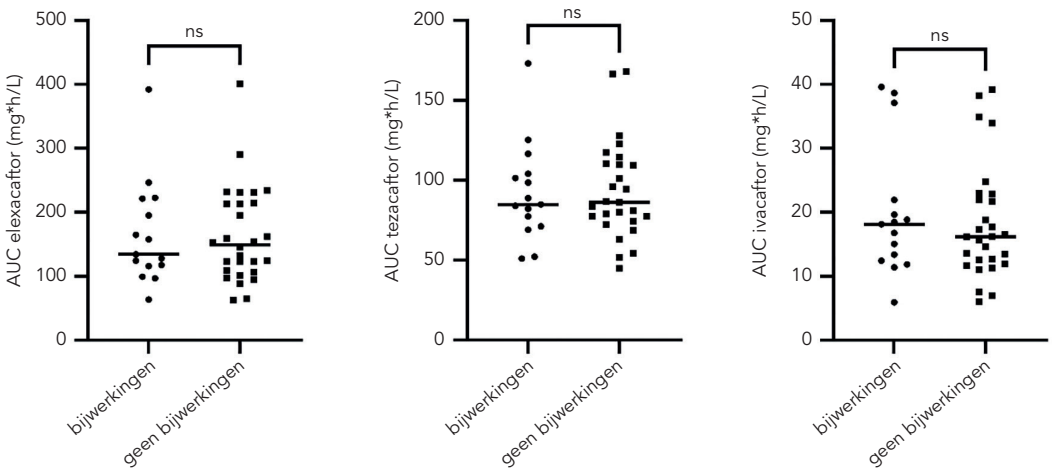
FIGUUR 4 ZWEETCHLORIDE EN *PERCENTAGE PREDICTED FORCED EXPIRATORY VOLUME IN 1 SECOND* (PPFEV1) VERSUS BLOOTSTELLING (AUC) VAN ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR EN IVACAFTOR



De verandering in zweetchloride en ppFEV1 op de y-as is het verschil tussen de pre-ETI meting en de meting gedurende de laatste studie visite (12 maanden post-ETI). De AUC op de x-as is de corresponderende AUC tijdens de laatste studievisite. Pearsons r correlatiecoëfficiënten zijn weergegeven in de figuren. Er werd geen significante correlatie gevonden.

ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

FIGUUR 5 BLOOTSTELLING (AUC) VAN ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR EN IVACAFTOR IN KINDEREN MET OF ZONDER BIJWERKINGEN



Bijwerkingen werden elke studievisite geëvalueerd in relatie tot de corresponderende AUC. De zwarte horizontale lijn is de mediane waarde. Het verschil tussen de groepen werd geëvalueerd met een ongepaarde t-test. Er werd geen statistisch significant verschil (ns) gevonden, met P-waarden van respectievelijk 0,970, 0,979 en 0,605 voor elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor.

thuis bloed worden afgenomen en waren geen additionele venapuncties nodig op de polikliniek. Daarnaast werd een representatieve kinderpopulatie geïncludeerd met een adequate spreiding in leeftijd en gewicht, wat de externe validatie ten goede komt.

Beperkingen van deze studie zijn onder andere het beperkte aantal geïncludeerde patiënten. Hierdoor ontbrak de power om de relatie tussen PK-parameters en covariaten te schatten en om een blootstelling-responsassociatie aan te tonen. Daarnaast kan variërende therapietrouw de studieresultaten hebben beïnvloed. Dit lijkt echter onwaarschijnlijk, aangezien de AUC-waarden overeenkwamen met de referentiewaarden.

CONCLUSIE

De in deze studie ontwikkelde popPK-modellen kunnen worden gebruikt als basis voor meer gepersonaliseerd doseren van CFTR-modulatoren bij kinderen met CF. Dit is van groot belang bij een chronische behandeling zoals deze, waarbij effectief behandelen met een zo laag mogelijke dosis gewenst is. De ontwikkelde modellen kunnen een cruciale rol spelen bij de toepassing van *therapeutic drug monitoring*, waarmee overdosering kan worden voorkomen en effectiviteit wordt gewaarborgd in deze kwetsbare populatie. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.