

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2024_066			
Handelsnavn (virkestoff)	Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor) + Kalydeco (ivakaftor)			
Virkningsmekanisme	Eleksakaftor og tezakaftor virker begge ved å øke mengden cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-proteiner på celleoverflaten, mens ivakaftor virker ved å øke aktiviteten til de defekte CFTR-proteinene. I sum fører dette til økt mengde og funksjon av CFTR-proteiner på celleoverflaten, som fører til økt CFTR-mediert kloridtransport.			
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for kjente virkestoff. Den ansøkte bruken er ikke ennå godkjent i Europa. Anmoder angir at forventet tidspunkt for opinion i EMA er desember 2024, og MT i mars/april 2025.			
Mulig indikasjon	Kaftrio i et kombinasjonsregime med Kalydeco til behandling av CF hos pasienter fra 2 års alder som ikke har F508del-mutasjoner i CFTR-genet, og som har minst en mutasjon som er responsiv for ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.			
Forventet dosering	Kaftrio og Kalydeco tabletter ble i pivotalstudien NCT05274269 dosert utfra alder og vekt hos pasienter med CF fra 6 års alder. Behandlingen er langvarig.			
	Alder	Vekt	Morgendose	Kveldsdose
	6 til < 12 år	< 30 kg	2 x Kaftrio (iva/teza/eleksa) 37,5 mg/25 mg/50 mg	1 x Kalydeco (iva) 75 mg
	6 til < 12 år	≥ 30 kg	2 x Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg	1 x Kalydeco 150 mg
	Fra 12 år	-	2 x Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg	1 x Kalydeco 150mg
	Forslagsstiller oppgir i tillegg at det er søkt om indikasjonsutvidelse fra 2 års alder.			
Forslag	Anmodning om vurdering			
Innsendt av	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited (leverandør)			
Bakgrunn	Vertex opplyser at det for kombinasjonsbehandling med Kaftrio + Kalydeco er søkt om en indikasjonsutvidelse som omfatter CF-pasienter med CF fra 2 års alder som ikke har F508del-mutasjoner i CFTR-genet, og som er responsive for behandling med med Kaftrio + Kalydeco. Denne populasjonen har per i dag ikke tilbud om Kaftrio + Kalydeco kombinasjonsbehandling, mens noen av pasientene som i dag behandles med Kalydeco monoterapi kanskje kan omfattes av en eventuell indikasjonsutvidelse for kombinasjonsbehandling med Kaftrio. Det foreligger enda ikke opinion fra EMA, og det er dermed ikke kjent nøyaktig hvilke pasienter som indikasjonsutvidelsen kan omfatte. Det finnes flere klasser CF mutasjoner (1). Per i dag omfatter Kaftrio, Symkevi, Orkambi og Kalydecos indikasjoner noen, men ikke alle, mutasjoner innenfor tre av disse klassene.			

	Fra tidligere har Kafrio (37,5 mg/25 mg/50 mg tabletter og 75 mg/50 mg/100 mg tabletter) i kombinasjon med Kalydeco (75 mg tabletter og 150 mg tabletter) MT for behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet. Legemiddelet er også tilgjengelig med en granulatformulering. MT omfatter barn ned til 2 års alder. F508del-mutasjoner er en klasse II mutasjon (2). Kombinasjonsbehandling med Symkevi (ivakaftor + tezakaftor) og Kalydeco har også MT for andre spesifikke mutasjoner i kombinasjon med minst en F508del-mutasjon, slik som beskrevet i preparatomtalen (3). Behandling med Orkambi (lumakaftor + ivakaftor) har MT for pasienter som er homozygote for F508del-mutasjonen (4). Fra tidligere har Kalydeco også MT for monoterapi av pasienter med CF og en R117H CFTR-mutasjon, som er en klasse V mutasjon, eller en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R. MT omfatter barn ned til 1 måneds alder (5).
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	CF er en multiorgansykdom som kan ha en rekke manifestasjoner. Pasienter har nedsatt CFTR funksjon, noe som bla uttrykkes ved nedsatt kloridtransport og dårligere lungefunksjon. Et av hovedmålene ved behandling av CF er å forhindre/utsette progresjon av sykdommen (6). Vertex estimerer at 15-17 % av pasientene registrert i det norske CF-registeret per i dag ikke kan behandles med CFTR-modulerende legemidler. Hvor mange flere pasienter som vil omfattes av en indikasjonsutvidelse vil avhenge av endelig indikasjonsordlyd og hvilke mutasjoner som omfattes. Resultater fra NCT05274269 studien (VX21-445-124, RCT), samt VX21-445-125 (oppfølgingsstudie) og VX22-CFD-016 ligger til grunn for MT-søknaden til EMA (7). NCT05274269 er en placebokontrollert RCT i fase III som inkluderte pasienter fra 6 års alder, resultater fra denne studien er publisert på clinicaltrials.gov (8). NCT05274269 inkluderte pasienter med mutasjoner andre enn F508del som var iva/teza/eleksa responsive (8). DMP er foreløpig ikke kjent med hvilke spesifikke mutasjoner det er snakk om, eller i hvilken grad disse er patogene samt i hvilken grad de er responsive for iva/teza/eleksa. Hvor patogene mutasjonene er og i hvilken grad de er responsive for behandling med iva/teza/eleksa, samt hvordan EMA definerer iva/teza/eleksa-responsive mutasjoner, kan påvirke kostnadseffektiviteten av behandling med iva/teza/eleksa.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	Hvorvidt det er behov for en metodevurdering (samt nivå) i denne saken kommer an på endelig indikasjonsordlyd fra EMA. Det er mer sparsomt med informasjon om denne saken på nåværende tidspunkt, relativt til andre anmodninger generelt. Det er usikkert hvilke mutasjoner en eventuell indikasjonsutvidelse fra EMA vil omfatte, samt i hvilken <i>grad</i> disse mutasjonene er responsive for iva/teza/eleksa. Utfra den informasjonen som foreløpig foreligger er det ikke mulig å gjøre en tidlig vurdering av hvorvidt den relative

	effektstørrelsen hos ny populasjon (indikasjonsutvidelse) er sammenlignbar med nytten hos den eksisterende populasjonen (omfattet av dagens MT og innført i Nye Metoder). DMP har derfor ikke mulighet til å vurdere hvorvidt kostnadseffektiviteten av å behandle den nye populasjonen/mulig indikasjonsutvidelse, vil være sammenlignbar med kostnadseffektiviteten hos populasjonen som per i dag er omfattet av MT. DMP anbefaler at man i dette tilfellet avventer en bestilling, og at en anbefaling knyttet til metodevurdering utarbeides etter at opinion fra EMA foreligger.
Kilder	1: CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology - ScienceDirect 2: Preparatomtale for Kafrio, Kafrio, INN-ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (europa.eu) 3: Preparatomtale for Symkevi, Symkevi, INN-tezacaftor/ivacaftor (europa.eu) 4: Preparatomtale for Orkambi, Orkambi, INN-lumacaftor & ivacaftor (europa.eu) 5: Preparatomtale for Kalydeco, Kalydeco, INN-ivacaftor (europa.eu) 6: Generell veileder i pediatri, kapittel 7.14 Cystisk fibrose, 2023, 7.14 Cystisk fibrose - Helsebiblioteket 7: CHMP Agenda 11-14 November 2024 8: Results Posted Evaluation of Efficacy and Safety of Ellexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Mutation ClinicalTrials.gov

Versjonslogg*

Dato	Hva
26.11.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	