

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter fra 6-11 år som har minst en F508del mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en ny styrke i kombinasjon med en indikasjonsutvidelse. Metoden har fått MT av US Food and Drug Administration (FDA), men har foreløpig ikke MT i Norge eller EU og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: R07AX32

Virkestoffnavn:  
Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor

Handelsnavn: Kaftrio

Legemiddelform: Tablett

MT-søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited (1)

#### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

#### 1.4 Tag (merkna)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

##### Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet

Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

##### Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om MedNytt).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er en autosomal, ressesivt arvelig sykdom, med kroniske forverrelser av kliniske sykdomstegn og kortere levetid sammenlignet med den friske befolkningen. Cystisk fibrose debuterer ofte i tidlig spedbarnsalder, men i mildere tilfeller kan symptomene først komme senere i barndommen. Det finnes ingen kur for CF. CF forårsakes av mutasjoner i CFTR genet som resulterer i manglende eller svekket funksjon av CFTR proteiner på celleoverflaten. CFTR proteiner er epitale kloridkanaler involvert i reguleringen av salt og vann. CF er assosiert med multiorgansvikt grunnet sviktende kloridtransport i organene. Det lever ca. 350-375 pasienter med CF i Norge i dag, og majoriteten av pasientene er over 18 år gamle. CF er med i det utvidede programmet for nyfødtscreening, og i 2018 ble 36 barn oppdaget med diagnosen gjennom screening (3-5).

### Dagens behandling

Standard støttebehandling (BSC) er grunnlaget for CF-behandling. I henhold til Pediatriveileder og europeiske anbefalinger er det primære målet med behandlingen å bremse tap av lungefunksjon, opprettholde god ernæringsstatus og behandle komorbiditeter (4, 6, 7). Antibiotikabehandling sammen med metoder for å løsne slim i luftveiene er hjørnestenen i behandlingen.

CFTR-modulatorne ivakaftor (Kalydeco®) og lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®) er i bruk hos enkelte norske pasienter med visse genotyper av CF, men disse behandlingene er ikke metodevurdert ([ID2018\\_110](#) og [ID2018\\_111](#)). Det er gjort en metodevurdering av tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) ([ID2018\\_112](#)) men metoden er foreløpig ikke innført i Norge.

### Virkningsmekanisme

Legemiddelet er en tablett hvor tre virkestoff er kombinert; eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor. Eleksakaftor og tezakaftor bedrer cellulær prosessering og transport av F508del-CFTR slik at mengden av CFTR-protein (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) på celleoverflaten øker, mens ivakaftor øker sannsynligheten for åpen kanal av CFTR-proteinet på celleoverflaten (1, 2, 8).

### Tidligere godkjent indikasjon

Kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg-tabletter til behandling av cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 12$  år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet (9).

### Mulig indikasjon

Utvidelse av godkjent indikasjon til å omfatte barn 6-11 år som har minst en F508del mutasjon i CFTR-genet (1).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en åpen, enarmet klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
CF pasienter mellom 6 og 11 år homozygote for F508del (F/F) eller heterozygot med minimal funksjon (F/MF) (N=66)	Del A: 100 mg eleksakaftor/50 mg tezakaftor/ 75 mg ivakaftor som en kombinasjonstablett om morgenen og 75 mg ivakaftor som monotablett om kvelden.  Del B: eleksakaftor/tezakaftor/ ivakaftor som en kombinasjonstablett om morgenen og ivakaftor som monotablett om kvelden med dose som skal baseres på utfallet av del A.	N/A	Primærendepunkter: Sikkerhet og toleranse samt evaluere farmakinetikk  Sekundærendepunkter: Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 og en ytterligere farmakokinetikkparametre	<a href="#">NCT03691779</a> , Fase III	Resultater foreligger (10)

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	-Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for pasienter over 12 år (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2020_029</a> ) - Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder <a href="#">ID2018_110</a> , <a href="#">ID2018_112</a> og <a href="#">ID2018_111</a> )
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	-Ingen ferdigstilte metodevurderinger av trippelkombinasjonen er identifisert. Det pågår en internasjonal metodevurdering (11).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

## 4. Referanser

1. Elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest 16. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor/>
2. EPAR - Kaftrio - ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. [Oppdatert 06. mai 2021] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>.
3. Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose. Årsrapport 2018. [Publisert 02. mars 2021] Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Norsksenterforcystiskfibrose/Documents/Nasjonalt%20medisinsk%20kvalitetsregister%20for%20cystisk%20fibrose.%20%C3%85rsrapport%202018.pdf>
4. Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere. 714 Cystisk fibrose, 2018. .
5. Zolin A. et al. ECFSPR Annual Report 2017. 2019. .
6. Colombo C. et al. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S7-S15.
7. Norsk senter for cystisk fibrose. Anbefalinger for rutinemessig kontroll og oppfølging av pasienter med cystisk fibrose i Norge - arbeidsgruppens anbefalinger. 2011 (revidert 2012). Tilgjengelig fra: [https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Norsksenterforcystiskfibrose/Documents/anbefalinger%20for%20rutinemessig%20kontroll%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20pasienter%20med%20cystisk%20fibrose%20i%20norge\\_28.06.12.pdf](https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Norsksenterforcystiskfibrose/Documents/anbefalinger%20for%20rutinemessig%20kontroll%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20pasienter%20med%20cystisk%20fibrose%20i%20norge_28.06.12.pdf)
8. Preparatomtale for Symkevi: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/symkevi-vertex-pharmaceuticals-670120>
9. Kaftrio. Felleskatalogen. [nettdokument] [Lest 16. september 2021] Tilgjengelig fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/kaftrio-vertex-pharmaceuticals-683233>.
10. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522-1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734030/>
11. Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation (ID1661) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed [GID-TA10566]. [oppdatert 19. februar 2020; lest 16. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10566/documents>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.