

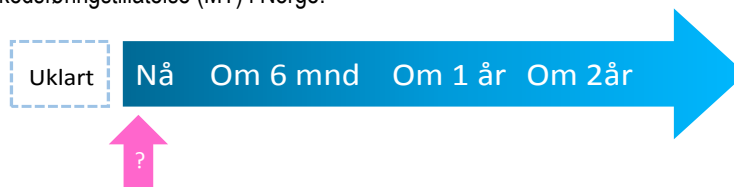


## Ivakaftor (Kalydeco) til behandling av barn, inkludert de under 24 måneder, og voksne med cystisk fibrose

Type metode: Legemiddel  
Område: Luftveier  
Virkestoffnavn: Ivakaftor  
Handelsnavn: Kalydeco  
ATC-kode: R07AX02  
MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited  
Finansieringsansvar: Folketrygd, overføres sykehus ila 2019

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Kalydeco har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Norge siden 2012, men er ikke tidligere metodevurdert. Dette metodevarselet gjelder for de indikasjonene som allerede har MT, samt en indikasjonsutvidelse som er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2)

### Beskrivelse av den nye metoden

Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig kronisk sykdom med høy dødelighet i ung alder, hvor det per i dag ikke finnes kurativ behandling. Den underliggende årsaken er defekter i genene som koder for CFTR-kanal (cystisk fibrose transmembran regulator). Det er identifisert en rekke mutasjoner som fører til at det produseres defekte eller manglende CFTR kanaler som regulerer kloridtransport i epitelceller (1).

Mutasjonene kan deles inn i 6 klasser med ulike mekanismer som forstyrrer CFTR funksjonen.

Klasse III mutasjoner resulterer i defekte CFTR-kanaler på celleoverflaten, og inkluderer bla G551D og ikke-G551D mutasjoner. Klasse IV mutasjonen R117H fører til misformede kanalporer som begrenser bevegelsen av kloridioner. Ivakaftor virker ved å aktivere/forsterke CFTR-proteinets kanalregulering av kloridtransport. Økt ionetransport gjennom aktiverte CFTR-kanaler øker igjen sannsynligheten for at flere kanaler åpner seg, og dette påvirker den samlede CFTR funksjonen (1, 3).

Ivakaftor har i dag følgende markedsførte indikasjoner:

CF hos pasienter  $\geq 2$  år som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R.

CF hos pasienter  $\geq 18$  år som har en R117H-mutasjon i CFTR-genet (4).

Følgende indikasjonsutvidelse er til vurdering hos EMA:

Ivakaftor (kun granulat) søker utvidet indikasjon for barn under 2 år, der hvor preparatet i dag har indikasjon for behandling ved mutasjoner knyttet til kanalregulering ved CFTR (2).

Dosering avhenger av alder og vekt og spenner fra 50-150 mg hver 12. time. Administreres peroralt.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er den vanligste livsbegrensende autosomalt ressesivt arvelige sykdommen blant kaukasere (5).

Sykdommen resulterer i blant annet økte nivåer av slim (mukus) i bla luftveier, og tap av lungefunksjon er den viktigste årsaken til sykkelighet og dødelighet hos pasientene. Andre organer som bukspyttkjertelen og tarmene rammes også (1).

Insidensen i Skandinavia er ca. 1: 5000. Antallet personer med CF i Norge er ca. 320, og over halvparten er i dag eldre enn 18 år. Median levealder er ca. 40 år og forventes å øke (4).

Prognoser og alvorlighet av CF varierer med type mutasjon. Av klasse III mutasjoner regnes G551D mutasjoner som en mer alvorlig fenotype enn ikke-G551D mutasjoner. R117H mutasjoner er på sin side knyttet til en mildere presentasjon av sykdom, og mange pasienter med denne sykdommen diagnostiseres ikke før sent i barndommen eller i voksen alder (3).

#### Dagens behandling

CF er en multiorgansykdom som krever en tverrfaglig behandlingstilnærming som også skal ivareta de psykososiale aspektene ved sykdommen. Behandling er forebyggende og også rettet mot økt livskvalitet. Det finnes per i dag ikke kurativ behandling. Det finnes to markedsførte legemidler på det norske markedet som har effekt på underliggende årsak til sykdommen; Kalydeco og Orkambi (ivakaftor kombinert med lumakaftor). For nærmere beskrivelse behandling av CF, jfr veileder fra Norsk barnelegeforening (5).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har ikke identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men et aktuelt notat fra Kunnskapssenteret, 2014 (6)

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)

##### Metodevarsler

Det finnes minst ett relevant norsk metodevarsel (8)

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn < 24 mnd med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalreguleringsmutasjon (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, eller G1349D) (N=35)	Ivakaftor  (Dosering og varighet ikke nærmere spesifisert)	Ingen	Sikkerhet og farmakokinetikk	<a href="#">NCT02725567</a>  Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)	Pågående frem til juni 2020
Barn < 24 mnd med cystisk fibrose med med mutasjon responsiv for ivakaftor (N=75)	Ivakaftor dosert 2 ganger daglig i 96 uker  (Dosering ikke nærmere spesifisert)	Ingen	Sikkerhet	<a href="#">NCT03277196</a>  Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)	Pågående frem til juni 2021
Barn 2-5 år med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalreguleringsmutasjon (N=35)	Ivakaftor 50 mg (pas under 14 kg) eller Ivakaftor 75 mg (pas ≥ 14 kg) Dosert 2 ganger daglig i 24 uker	Ingen	Sikkerhet og farmakokinetikk	<a href="#">NCT01705145</a>  Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)	Ferdig mars 2014
Rollover fra NCT01705145 Barn mellom 2 og 6 år (ved inklusjon) med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalreguleringsmutasjon	Ivakaftor 50 mg (pas under 14 kg) eller Ivakaftor 75 mg (pas ≥ 14 kg) Eller Ivakaftor 150 mg (pas ≥ 6 år)	Ingen	Langtids sikkerhet og farmakokinetikk	<a href="#">NCT01946412</a>  Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)	Siste oppdatering februar 2017

(N=33)	Dosert 2 ganger daglig i 84 uker				
Barn 3-5 år med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalreguleringsmutasjon (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, eller G1349D) (N=14)	Ivakaftor  (Dosering og varighet ikke nærmere spesifisert)	Placebo	Effekt og sikkerhet	<a href="#">NCT02742519</a>  Fase 3 b (Randomisert crossover, dobbelblindet)	Avsluttet august 2017
Barn >6 år med cystisk fibrose med minimum en ikke-G551D CFTR kanalreguleringsmutasjon (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) (N=35)	Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i 8 eller 16 uker  Crossover til placebo i 8 ukersgruppen	Placebo 2 ganger daglig i 8 uker  Crossover til ivakaftor	Effekt og sikkerhet	<a href="#">NCT01614470</a> (KONNECTION)  Fase 3 (Randomisert crossover, blindet)	Ferdig oktober 2013
Rollover fra flere studier, bla <a href="#">NCT01614470</a> Barn >6 år og voksne med cystisk fibrose med minimum en ikke-G551D CFTR kanalreguleringsmutasjon (N=125)	Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i opptil 104 uker	Observasjon, mottok ikke studiemedisin i opptil 104 uker	Sikkerhet ved langtidsbehandling	<a href="#">NCT01707290</a> (KONTINUE)  Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)	Ferdig april 2016
Barn >6 år med cystisk fibrose med minimum en R117H CFTR – mutasjon (N=70)	Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i 24 uker	Placebo 2 ganger daglig i 24 uker	Effekt og sikkerhet	<a href="#">NCT01614457</a> (KONDUCT)  Fase 3 (Randomisert, blindet)	Ferdig oktober 2013
Barn 6-11 år med cystisk fibrose med minimum en G551D CFTR – mutasjon (N=52)	Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i opptil 48 uker	Placebo 2 ganger daglig i opptil 48 uker	Farmakokinetikk, effekt og sikkerhet	<a href="#">NCT00909727</a> (ENVISION)  Fase 3 (Randomisert, blindet)	Ferdig april 2011
Rollover fra to studier, bla <a href="#">NCT00909727</a> Barn >6 år med cystisk fibrose med minimum en	Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig	Ingen	Langtids sikkerhet og effekt	<a href="#">NCT01117012</a> (PERSIST)  Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)	Ferdig mai 2014

G551D CFTR – mutasjon (N=192)					
Barn ≥12 år med cystisk fibrose og G551D CFTR – mutasjon (N=167)	Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i opptil 48 uker	Placebo 2 ganger daglig i opptil 48 uker	Effekt og sikkerhet	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00909532">NCT00909532</a> (STRIVE) Fase 3 (Randomisert, blindet)	Ferdig november 2012

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden ble drøftet i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014 ( Metoden har vært tilgjengelig for flere indikasjoner siden 2012. Det kan være behov for et systematisk søk etter dokumentasjon.

#### Hovedkilder til informasjon

- EMA. Assessment report for Kalydeco EMEA/H/C/002494/X/0034/G. Hentet 12. september 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002494/WC500198918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198918.pdf)
- Pressemelding fra Vertex. Hentet 14. september 2018 fra <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-data-presented-european-cystic-fibrosis-society-ecfs>
- EMA. Assessment report for Kalydeco EMEA/H/C/002494/III/0027. Hentet 14. september 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002494/WC500198919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198919.pdf)
- EMA. Preparatomtale for Kalydeco, hentet 14. september 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf)
- Bakkeheim et al. Generell veileder i pediatri, 7.11 cystisk fibrose, 2016. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/ovre-og-nedre-luftveier/cystisk-fibrose>
- Legemiddelet ivakaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Utgitt Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cystisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>
- Whiting P, et al. (2014). [Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis](#). *Health Technology Assessment*. 18(18), 1-106.
- Legemiddelverket. Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose. Hentet 14. september 2018 fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/I/Kombinasjonsbehandling%20med%20TezakaftorIvakaftor%20morgen%20og%20ivakaftor%20\(Kalydeco\)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/I/Kombinasjonsbehandling%20med%20TezakaftorIvakaftor%20morgen%20og%20ivakaftor%20(Kalydeco)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf)

Dato for første publisering 15.10.2018  
Siste oppdatering 15.10.2018