

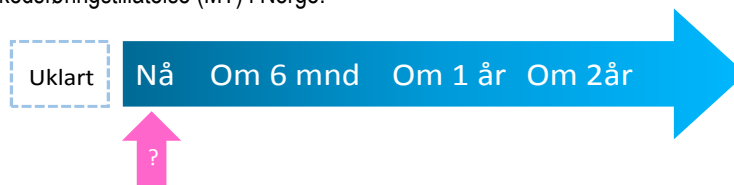


Kombinasjonsbehandling med Tezakaftor/Ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med Cystisk Fibrose

Type metode: Legemiddel;
Område: Luftveier
Virkestoffnavn: tezakaftor/ivacaftor
Handelsnavn:
ATC-kode: R07AX
MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited (1)
Finansieringsansvar: Folketrygd, overføres sykehus ila 2018

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff i kombinasjon med kjent virkestoff (tezakaftor/ivakaftor), samt en indikasjonsutvidelse (ivakaftor - Kalydeco). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men har fått positiv opinion i august 2018 fra Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og er tatt i bruk i USA etter godkjenning fra US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom)(1).

Beskrivelse av den nye metoden

Det nye legemidlet er et kombinasjonspreparat bestående av tezakaftor 100mg/ivakaftor 150mg for behandling av pasienter med systisk fibrose (CF) fra 12 års alder som har en homozygot eller heterozygot F508 deleksjon av CFTR genet (1,2).

Ivakaftor virker ved å forsterk CFTR-proteinets (cystisk fibrose transmembran regulator) kanalregulering av kloridtransport. Økt ionetransport gjennom aktiverte CFTR øker sannsynligheten for at flere kanaler åpner seg, noe som påvirker CFTR funksjonen. Tezakaftor (VX-661) på sin side øker antallet CFTR kanaler på cellens overflate. Mutasjonen F508del er den vanligste underliggende årsaken for tap av kloridtransport i CFTR i epitelet(1).

Ivakaftor (Kalydeco) søker utvidet indikasjon til bruk i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor. Legemidlet er allerede indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) (3):

- fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer og har en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i CFTR-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R
- fra 18 års alder som har en R117H-mutasjon i CFTR-genet

Dosering ved ny metode blir: tezakaftor 100mg/ivakaftor 150mg morgen og Kalydeco (ivakaftor 150 mg) kveld
Begge preparatene administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er den vanligste livsbegrensende autosomalt ressesivt arvelige sykdommen blant kaukasere. Sykdommen skyldes mutasjoner i cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-genet på kromosom 7, og resulterer i blant annet økt nivåer av mukus i plateepitelet i luftveier, tarm. 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).

Dagens behandling

I Norge har to legemidler MT for behandling av klorkanaldefekter ved CF:

- Kalydeco (ivakaftor) har indikasjon som beskrevet over.

- Orkambi (ivakaftor/lumakaftor) er i dag det eneste andre legemiddelet som har indikasjonen behandling av cystisk fibrose hos pasienter > 12 år som er homozygot for F508del-mutasjonen i CFTR-genet(3,4)

Valg av behandling med Kalydeco eller Orkambi hos CF pasienter gjøres på individuelt grunnlag.

Jfr SPC'er for anbefalte doseringer(3,5)

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (1,2)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
CF pasienter 12 år eller eldre med heterozygot F508 delesjon (N=246)	Arm A Morgen: Tezakaftor 100 mg + Ivakaftor 150 mg Kveld: Ivakaftor 150 mg	Arm B: Ivakaftor 150 mg x 2 Arm C Morgen: Placebo Kveld: Ivakaftor 150 mg	Absolutte endringer i FEV1 volum	NCT02392234 (Fase III)	Februar 2017
CF pasienter 12 år eller eldre, med en F508 mutasjon og en annen mutasjon som er klinisk responsive overfor ivakaftor (N=200)	Arm A Morgen: Tezakaftor 100 mg + Ivakaftor 150 mg Kveld: Ivakaftor 150 mg	Arm B: Morgen: Placebo Kveld: Ivakaftor 150 mg	Absolutte endringer i FEV1 volum	NCT02412111 (Fase III)	September 2017
CF pasienter 12 år eller eldre med F508 mutasjon (N=1116)	Morgen: Tezakaftor 100 mg + Ivakaftor 150 mg Kveld: Ivakaftor 150 mg	Ingen	Sikkerhet og toleranse ved langtidsbruk	NCT02565914 (Fase III)	Juli 2019
CF pasienter 12 år eller eldre med homozygot F508 delesjon (N=509)	Arm A Morgen: Tezakaftor 100 mg + Ivakaftor 150 mg Kveld: Ivakaftor 150 mg	Arm B: Morgen: Placebo Kveld: Placebo	Absolutte endringer i FEV1 volum	NCT02347657 (Fase III)	Januar 2017
(N=168) CF pasienter 12 år eller eldre med heterozygot F508 delesjon	Arm A Morgen: Tezakaftor 100 mg + Ivakaftor 150 mg Kveld: Ivakaftor 150 mg	Arm B: Morgen: Placebo Kveld: Placebo	Absolutte endringer i FEV1 volum	NCT02516410 (Fase III)	Juni 2016

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Nytt behandlingsprinsipp ved cystisk fibrose
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"/>	Kommentar fra FHI: Behandling av CF med ivakaftor ble i 2014 vurdert å representere en prioriteringsutfordring (6).

Folkhelseinstituttet 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

- 1) *Cystic fibrosis, homozygous for F508del CF transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation, in patients 12 years or older.* [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 11. oktober 2018 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/vx-661-ivacaftor/>
- 2) *[Ivacaftor with tezacaftor for cystic fibrosis with a homozygous or heterozygous F508del CFTR mutation.* NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, 2016. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/ivacaftor-with-tezacaftor-for-cystic-fibrosis-with-a-homozygous-or-heterozygous-f508del-cftr-mutation/>
- 3) EMA. Preparatomtale Kalydeco. Hentet 10. oktober 2017.
- 4) 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>
- 5) EMA. Preparatomtale Orkambi. Hentet 10. oktober 2017
- 6) *Legemiddelet ivakaftor for cyctisk fibrose og ordningen med individuell refusjon.* Utgitt Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cyctisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>

Dato for første publisering 14.11.2017
Siste oppdatering 11.10.2018