



Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 12$  år som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet (1b).

Opprinnelig indikasjon i første metodevarsel:

Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor til behandling av cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 12$  år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon (1a)

Type metode: Legemiddel  
Område: Luftveier  
Virkestoffnavn: Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor  
Handelsnavn: -  
ATC-kode: R07AX (Other respiratory system products)  
MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

#### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metode 1a, har MT i Norge og Europa, og er godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1a). Metode 1b har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA).

#### Beskrivelse av den nye metoden

Det nye legemiddelet er en tablett hvor tre virkestoff er kombinert; elexakaftor 100 mg/ tezakaftor 50 mg/ ivakaftor 75 mg. Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) har MT i Norge, mens elexakaftor er et nytt virkestoff. De tre virkestoffene er CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-modulatorer designet for å øke antallet/funksjonen av CFTR-proteiner (1, 2).

Det antas at det nye legemiddelet vil brukes i behandlingen av pasienter  $\geq 12$  år med Cystisk Fibrose (CF) som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon (F/MF, ingen produksjon av CFTR protein eller ingen respons på CFTR modulator behandling), eller som er homozygote for F508del mutasjon (F/F, to F508 mutasjoner) (1, 10) og for pasienter  $\geq 12$  år med CF som har minst en F508 del mutasjon i CFTR-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

CF er en autosomal, ressesiv, arvelig sykdom, med kroniske forverrelser av kliniske sykdomstegn og kortere levetid sammenlignet med den friske befolkningen. 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 (3-6).

### 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 (3, 7, 8).

CFTR-modulatorene 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](#)).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en relevant norsk metodevurdering ([ID2018\\_112](#)).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen ferdigstilte metodevurderinger av trippelkomnasjonen er identifisert.

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (9)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under (\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)):

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
CF pasienter $\geq 12$ år heterozygote for F508del og med en annen mutasjon som koder for minimal CFTR funksjon (F/MF) (N=405)	Trippelkombinasjon av elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor Behandling i 24 uker	Placebo Behandling i 24 uker	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1	<a href="#">NCT03525444</a> Dobbelblindet RCT Fase III (10)	April 2019
CF pasienter $\geq 12$ år homozygote for F508del (F/F) (N=113)	Felles innkjøringsperiode på 4 uker for begge behandlingsarmer med kombinasjon av tezakaftor + ivakaftor, etterfulgt av: Trippelkombinasjon av elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor i 4 uker	Felles innkjøringsperiode på 4 uker for begge behandlingsarmer med kombinasjon av tezakaftor + ivakaftor, etterfulgt av:  Kombinasjon av tezakaftor + ivakaftor i 4 uker	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1	<a href="#">NCT03525548</a> Dobbelblindet RCT Fase III (11)	Desember 2018
CF pasienter $\geq 12$ år med F/MF eller F/F genotype fra studie <a href="#">NCT03525444</a> eller <a href="#">NCT03525548</a> (N=507)	Trippelkombinasjon av elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor i 96 uker	Ingen	Sikkerhet og toleranse	<a href="#">NCT03525574</a> Enkeltarmet oppfølgingsstudie Fase III	Juni 2021

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 Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkingsprofil
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"/>	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

### Hovedkilder til informasjon

- 1a: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited [Elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor \[nettdokument\]](#). Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 15. januar 2020; lest 11. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor/>
- 1b: <https://www.companynewshq.com/company-news/pharmaceutical-company-news/vertex-announces-european-medicines-agency-type-ii-variation-marketing-authorization-application-validation-for-kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-in-combination-with-ivacaftor-in-people/>
- 2: Preparatomtale for Symkevi: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/symkevi-vertex-pharmaceuticals-670120>
- 3: Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere. 714 Cystisk fibrose, 2018.
- 4: Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose. Årsrapport 2017.
- 5: Zolin A. et al. ECFSPR Annual Report 2017. 2019.
- 6: Haugen T. B. Pasienter med cystisk fibrose lever lenger enn før. Tidsskr Nor Legeforen. 2014;134(2138).
- 7: Colombo C. et al. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S7-S15.
- 8: Norsk senter for cystisk fibrose. Anbefalinger for rutinemessig kontroll og oppfølging av pasienter med cystisk fibrose i Norge - arbeidsgruppens anbefalinger. 2011.
- 9: 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. desember 2019; lest 11. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10566/documents>
- 10: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908639?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908639?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)
- 11: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619325978?via%3Dihub>

Dato for første publisering 27.03.2020  
Siste oppdatering 09.10.2020