



Lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter over to år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet

Type metode: Legemiddel

Område: Luftveier

Virkestoffnavn: Lumakaftor/ivakaftor

Handelsnavn: Orkambi

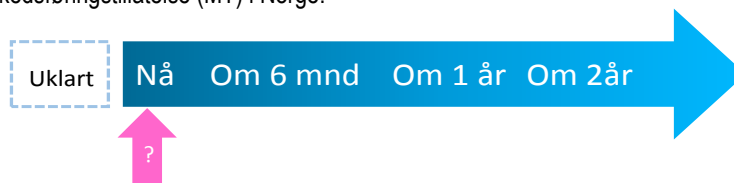
ATC-kode: R07A X30

MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Finansieringsansvar: Folketrygd, overføres sykehus ila 2019

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Orkambi har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Norge siden 2015, 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)

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. Ivakaftor virker ved å aktivere/forsterke CFTR-proteinets kanalregulering av kloridtransport.

F580del-mutasjoner er klasse II mutasjoner som resulterer i feilfoldede CFTR proteiner som ikke når frem til celleoverflaten. Lumakaftor har virkning ved at flere CFTR-proteiner når celleoverflaten, noe som fører til økt kanalfunksjon (1).

Orkambi er tabletter hvor virkestoffene lumakaftor og ivakaftor er kombinert i styrkene 100 mg/125 mg og 200 mg/125 mg markedsført per i dag med indikasjon til behandling av CF hos pasienter > 6 år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet. Anbefalt dosering hos voksne og barn >12 år er 800 mg/500 mg/døgn. Hos barn 6-11 år er anbefalt dose 400 mg/500 mg/døgn. Døgndosen administreres peroralt fordelt på to doser (2).

Det søkes indikasjonsutvidelse for behandling av barn mellom to og fem år med granulat i styrkene 100 mg/125 mg og 150 mg/188 mg (3).

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 (mucus) 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. Pasienter homozygote for F508del-CFTR mutasjoner har en alvorlig form for CF (1).

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 (ivakaftor) og Orkambi. For nærmere beskrivelse behandling av CF, jfr veileder fra Norsk barnelegeforening (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har ikke identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men et aktuelt notat fra kunnskapssenteret, 2014 (5)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6)

Metodevarsler

Det finnes minst ett relevante norsk metodevarsel (7)

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 2-5 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=60)	Lumakaftor 100-150 mg kombinert med ivakaftor 125-188 mg Dosert hver 12 time	Ingen	Sikkerhet og farmakokinetikk	NCT02797132 Fase 3 Åpen, ikke-randomisert	September 2017
Barn 2-5 år med CF, homozygote for F580del mutasjon Roll-over studie (N=57)	Lumakaftor 100-150 mg kombinert med ivakaftor 125-188 mg Dosert hver 12 time	Ingen	Langtidseffekt og sikkerhet	NCT03125395 Fase 3 Åpen, ikke-randomisert	Juli 2019
Barn 6-11 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=62)	Lumakaftor 200 mg kombinert med ivakaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 24 uker	Ingen	Farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse	NCT01897233 Fase 3 Åpen RCT	Oktober 2015
Barn 6-11 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=206)	Lumakaftor 200 mg kombinert med ivakaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 24 uker	Placebo Dosert hver 12 time i 24 uker	Effekt og sikkerhet	NCT02514473 Fase 3 Blindet RCT	September 2016
Pasienter >12 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=559)	Lumakaftor 400 mg eller 600 mg kombinert med ivakaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 24 uker	Placebo Dosert hver 12 time i 24 uker	Effekt og sikkerhet	NCT01807923 (TRAFFIC) Fase 3, blindet RCT	April 2014
Pasienter >12 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=593)	Lumakaftor 400 mg eller 600 mg kombinert med ivakaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 24 uker	Placebo Dosert hver 12 time i 24 uker	Effekt og sikkerhet	NCT01807949 (TRANSPORT) Fase 3, blindet RCT	April 2014
Pasienter >12 år med CF som er heterozygote eller homozygote for F580del mutasjon. Roll-over studie	Lumakaftor 400 mg eller 600 mg kombinert med ivakaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 96 uker/2 år	N/A	Langtidseffekt og sikkerhet	NCT01931839 Fase 3, blindet RCT	April 2016

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](#).

(N=1164)					
Pasienter >12 år med CF og avansert lungesykdom, homozygot for F580del mutasjon (N=46)	Lumakaftor 400 mg kombinert med ivakaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 24 uker	Ingen	Effekt og sikkerhet	NCT02390219 Fase 3 Åpen RCT	Oktober 2016

*ClinicalTrials.gov Identifier 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. Bruk av ivakaftor ble drøftet i Nasjonal råd for kvalitet og prioritering i 2014 (5).

Hovedkilder til informasjon

- EMA. Assessment report for Orkambi. Hentet 14. september fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf
- EMA. Preparatomtale for Orkambi. Hentet 14. september fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf
- Ivacaftor + lumacaftor*. (14. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 14. september 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivacaftor-lumacaftor/>
- 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 cyctisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Utgitt FHI, 2014. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cyctisk-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//Kombinasjonsbehandling%20med%20Tezakaftor/ivakaftor%20morgen%20og%20ivakaftor%20\(Kalydeco\)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling//Kombinasjonsbehandling%20med%20Tezakaftor/ivakaftor%20morgen%20og%20ivakaftor%20(Kalydeco)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf)

Dato for første publisering 15.10.2018
Siste oppdatering 15.10.2018