

## Ivacaftor och lumacaftor (Orkambi) vid cystisk fibros

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2015-03-26

Datum för leverans: 2015-06-09

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatör (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Allmänt om substanserna**

Tidigare behandlingar vid cystisk fibros (CF) har inriktats mot symptom men sedan några år finns läkemedel med avsikt att korrigera den vid CF defekta jonkanalen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator protein). Påverkan på CFTR kan ske via i första hand två olika mekanismer. En så kallad potentiator (till exempel ivacaftor) bidrar till att öka flödet av joner genom CFTR och det sker via en snabb påverkan på enstaka sekunder eller via så kallade correctors som ökar den cellulära aktiviteten och ökar antalet CFTR i cellytan men det är en långsam mekanism som tar timmar (till exempel lumacaftor (tidigare benämnt VX-809)).

Ivacaftor (Kalydeco™, tidigare VX-770, Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd), är en potentiator av CFTR och är godkänd vid CF sedan 2012. Ivacaftor ger *in vitro* ökad kloridsekretion, minskat natriuminnehåll, påverkan på vattenabsorptionen och därmed minskning av segt slem [1]. Utvecklingen tog drygt tio år och skedde i nära samarbete och stöd från Cystic Fibrosis Foundation. Indikationen är CF-patienter äldre än sex år med mutationen G551D (klass III-defekt – block in gating) på minst en allel, det vill säga, behandling även av heterozygota CF-patienter [2,3]. Denna mutation är mycket ovanlig i Sverige men utgör upp till nästan 5 procent i vissa befolkningar. Ivacaftor påverkar andra snarlika CF-mutationer med samma jonkanaldefekt som vid G551D och är därför godkänt för ett antal ovanliga mutationer, så kallade gating mutationer (G178R, S594N, S549R, G551S, 970R, G1244E, S12451N, G1349D, S1255P) vilka är närmast sällsynta i Sverige [4]. Ivacaftor ges som oral tablett i dosen 150 mg två gånger dagligen. Ivacaftor studerades på den vanligaste mutationen delF508 men man hade ingen klinisk effekt vilket tydde på att enbart potentiering av CFTR-receptorn inte räckte till [5].

VX-809 (lumacaftor) är en oral CFTR-korrigerare som ökar tillverkning och förflyttning av CFTR-receptorn till cellytan och därmed ökar kloridtransporten [6]. Lumacaftor given oralt i dosen 200 mg till patienter med homozygot delF508 påverkade CFTR och minskade svettklorider med -8,2 mmol/l men hade inte någon effekt på lungfunktion efter 28 dagar [7]. In vitrostudier har visat att kombinationen fördubblar kloridtransporten jämfört med enbart lumacaftor [6]. Av den anledningen har man studerat kombinationen av båda läkemedlen som påverkar både själva jonkanalen CFTR och tillverkningen av CFTR [8]. Det finns mycket lite

data om optimal dos och hittills finns det endast en enda publicerad studie på kombinationen, som är just en dosfinnande studie [9].

Ivacaftor och lumacaftor kombineras här i en tablett. Tabletten innehåller 250 mg ivacaftor och 400 mg lumacaftor. Dosen för ivacaftor skiljer sig från tidigare indikationer och studierna på lumacaftor har gjorts på doser från 200 – 800 mg per dygn. Doseringen blir en tablett morgon och kväll.

### **Förväntat godkännande.**

Vertex lämnade in ansökan 5 nov 2014 i både USA och i Europa. I USA har Vertex ansökt om Priority Review (kortar ansökan från 12 till 8 månader) och FDA förväntas att ta beslut sommaren 2015. I Europa har man redan fått så kallat Accelerated Assessment vilket ger 150 dagars handläggning samt ytterligare 3 månaders handläggning och besked från EMA förväntas under hösten 2015. Efter eventuellt godkännande sker därefter prisförhandlingar i respektive land.

### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Cystisk fibros (CF) är en autosomt recessivt ärftlig sjukdom med progressivt förlopp och är den vanligaste ärftligt dödliga sjukdomen i den vita befolkningen. Cirka tre procent av den svenska befolkningen är bärare av en mutation och i Sverige har ungefär ett av 5 000 födda barn cystisk fibros. Sjukdomen upptäcks vanligen under tidig barndom, men många diagnostiseras i tonåren och vid mild sjukdom sker diagnos först i vuxen ålder. I Sverige finns cirka 650 patienter diagnostiserade och varje år nydiagnostiseras 10-15 barn. Nyföddhetscreening finns i många länder och kommer sannolikt att införas inom några år i Sverige och då kommer fler barn med CF att diagnostiseras. Cystisk fibros diagnostiseras på kliniska symtom och med svetttest där man mäter salthalt (svettklorid) i huden. Diagnosen bekräftas via mutationsundersökning av gener, där man har en standardiserad undersökning som täcker de 32 vanligaste mutationerna, vilket omfattar cirka 95 procent av alla kända mutationer i Sverige.

Cystisk fibros (CF) är en multiorgansjukdom med symtom från övre och nedre luftvägar, mag-tarmkanal, inklusive lever, galla och pankreas och som ofta medför diabetes mellitus och leder till förkortat liv. Till följd av tidig diagnos, behandling med kost, antibiotika, andningsgymnastik och träning har medelöverlevnaden ökat kraftigt under de senaste 50 åren och beräknas nu till minst 40 år. Många CF-patienter som försämras genomgår lungtransplantation och får därmed en ytterligare påtagligt förlängd överlevnad.

Defekten i CFTR påverkar flödet av natrium och bikarbonat i sin tur via ENAC (epithelial Sodium Channel) som är en jonkanal som styr natrium och kloridtransport över membran i till exempel luftvägar och magtarmkanal. Kanalen reglerar salt och vattenbalansen i till exempel luftvägarna och en defekt leder till mycket segt slem som bidrar till symtomen från luftvägarna. CFTR upptäcktes 1989 och man delar upp CF baserat på defekter (brist eller dysfunktion) i själva jonkanalen (klass I – V (VI)). Dessa kan utgöras av allt från total brist på CFTR (klass I) till endast reducerad syntes (klass V). CFTR-defekterna är i sin tur relaterade till olika mutationer och det finns idag cirka 2 000 kända CF-mutationer varav delF508 är den dominerande i vårt land, där homozygot defekt står för cirka 50 procent och heterozygot brist i kombination med annan mutation i ytterligare 40 procent. Det finns en korrelation mellan mutation och grad av sjukdom men det finns mycket stor variationer och det är generellt en dålig korrelation mellan genotyp och fenotyp.

I ansökan har Vertex definierat att totalt skulle nästan 22 000 patienter över 12 år med homozygot CF-mutation finns i Europa (12 000), USA (8 500) och övriga i Australien. I Sverige har cirka 300 patienter över 12 år homozygot delF508.

### **Förskrivarkategori**

All förskrivning av läkemedel till CF-patienter sker i Sverige via något av de fyra CF-centra (Lund, Göteborg, Huddinge, Uppsala). Det finns en tämligen gemensam behandlingstradition vid CF och det finns ingen risk för glidning av indikationen vid ett eventuellt godkännande. Däremot finns det inte någon strategi kring vilka patienter som eventuellt skulle bli aktuella.

### **Rekommenderad behandling idag**

Det finns en etablerad behandling vid CF med gemensamma rekommendationer och riktlinjer (svenskt och europeiskt vårdprogram, gemensamma PM) som är symtominriktade. Man förebygger samt behandlar luftvägsinfektioner och försöker motverka slembildningen samt tillämpar tekniker för att få upp slem ur luftvägarna (huffing, PEP-mask, inhalerat hypertont koksalt, inhalerat Pulmozyme). Patienterna får återkommande antibiotikabehandlingar intravenöst vilket de sköter till största delen i hemmet med hjälp av så kallad Homepump, vilket är plastampuller med antibiotika som tar cirka en timme att ge. Patienterna sköter sin behandling helt själv och klarar ofta av att parallellt sköta skola och arbete. Övriga läkemedel ges som inhalationer, via specialnebulisatorer, för att minska inflammationen i luftvägarna, för att vidga luftvägar samt förbättra slemmobilisering.

Andningsgymnastik, både egen och tillsammans med sjukgymnast är enormt viktig. Egen regelbunden fysisk träning är nödvändig för att upprätthålla lungfunktion och minska symtom. Behandling av CF-patienter sker på fyra CF-centra i Sverige (Uppsala, Huddinge, Göteborg och Lund), där teamarbete är grunden för framgångsrik behandling. I teamen ingår läkare, sjuksköterska, sjukgymnast, dietist, psykolog och regelbunden kontakt med gastro-, diabetes- och öronläkare. Med hjälp av teamen och tät kontakt med patienten har medianöverlevnaden ökat flera decennier och många patienter når 50-60 års ålder. Många CF-patienter utvecklar en kronisk andningssvikt som leder till lungtransplantation och hittills har cirka 100 patienter genomgått lungtransplantation.

Övrig behandling är organspecifik, till exempel vid återkommande bihåleproblem behandlar man med nasala steroider och återkommande operationer. Flertalet patienter tar extra matsmältningsenzymer (Creon), vitaminer, förebyggande läkemedel mot magsår och förstoppning. Vid leverpåverkan tas speciella läkemedel (Ursofalk) och vid diabetes ges insulin. Patienterna tar vanligen extra vitaminer och många behöver extra näringstillskott på grund av ett mycket stort behov av energi, vilket är betydligt högre än hos friska individer. Till följd av sin sjukdom har patienterna fördyrade levnadsomkostnader, för vilka de vanligen erhåller ersättning via Försäkringskassan. Flertalet patienter lever dock ett helt vanligt liv med heltidsjobb och familj.

Ivacaftor är redan godkänt i Sverige vid mutationen G551D och ett fåtal patienter i Sverige erhåller denna behandling.

### **Klinisk effekt**

Det finns endast en enda fullängdsartikel publicerad på kombinationen lumacaftor och ivacaftor [9, tabell 1]. Det var en dosutvärderande studie och den gjordes på tre på varandra följande kohorter, där studierna byggde på föregående resultat. Man studerade homozygota delF508 CF-patienter men i kohort 2 hade man även med 27 patienter som var heterozygota

för delF508. Tiden varierade från 21 dagar i kohort 1 och 56 dagar i övriga studier. Studiegrupperna var likartade vad gäller ålder (medel 28,6 år), kön och lungfunktion (68,2 procent av förväntat FEV<sub>1</sub>). Inklusions- och exklusionskriterierna var utöver två olika mutationer identiska. Doserna varierade och man studerade som lägst 200 mg lumacaftor i kombination med 150 mg ivacaftor morgon och kväll som högst 600 mg lumacaftor i kombination med 250 mg ivacaftor morgon och kväll. Primärvariabel i samtliga kohorter var påverkan på CFTR mätt som ändring i svettklorid och sekundärvariabel var i första hand lungfunktion. Dessa visade en signifikant effekt på svettklorid men den var inte alls i närheten av de resultat man fann av ivacaftor på mutationen G551D (-9,7 mmol/l jämfört med - 48 mmol/l). Däremot var påverkan på lungfunktion ungefär likvärdig.

Från den publicerade studien valdes två lumacaftordoser (400 mg x 2 alt 600 mg x 1) och man gjorde två identiska fas-2 studier (enligt Vertex pga. krav att minst två studier ska genomföras för att få godkännande). Dessa två (TRAFFIC och TRANSPORT) är endast publicerade på Nordamerikanska CF-kongressen (NACFC) i oktober 2014 som föredrag eller poster och i form av utskick via Vertex [10, 11, 12]. (Efter rapportens färdigställande har studien publicerats: Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del *CFTR*. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547). Data är sammanställd i tabell 2. Det finns inga resultat vad gäller påverkan på svettklorid. Primärvariabel var lungfunktion uttryckt som procent förbättring av FEV<sub>1</sub> jämfört baseline. Resultaten visar en ökning på upp mot 200 ml. Sekundära variabler påverkades också signifikant (ökat BMI, minskat antal exacerbationer, förlängd tid till första exacerbation och minskad antibiotikaanvändning). Det skall inte heller funnits någon skillnad i subgruppsanalys vad gäller lungfunktion, kön, ålder, antibiotika, inhalationssteroider, bronkvidgare. [12, 13]. Utan fullständiga resultat är det dock svårt att värdera studierna.

PROGRESS är en uppföljning av TRAFFIC/TRANSPORT och de patienter som deltog i placebogrupperna randomiserades till någon av grupperna, men blindingen för dosen kvarstår. Samma primär och sekundärvariabler som i ursprungsstudierna. Studier löper under 96 veckor och det finns interimdata för vecka 48. Den förbättrade lungfunktion är bibehållen i de aktiva grupperna och placebogrupperna som får aktiv behandling ökar i lungfunktion (se tabell 3) [14]. Studien rekryterar inte ytterligare och är inte klar förrän mars 2016 (NCT01931839).

Sammanfattningsvis så finns det inte några andra läkemedel som inriktar sig på CFTR och därmed har svettklorid som variabel. Däremot finns det många studier som haft lungfunktion som primärvariabel och effekterna i de fyra ovan nämnda studierna påminner om de resultat man fann med andra terapier introducerades såsom Pulmozyme [15], inhalerat hypertont koksalt [16], och azitromycin till patienter som var kroniskt infekterade med *Pseudomonas Aeruginosa* [17]. Samtliga dessa behandlingar har haft stor påverkan på nuvarande CF-terapi.

### **Kliniska observanda**

Påverkan på leverfunktion är känt från ivacaftor och kombinationen ger samma påverkan. Levervärden bör följas vid ivacaftor och samma bör rimligen gälla kombinationen. Biverkningsprofilen enligt TRAFFIC/TRANSPORT var exacerbationer (35-49 procent), hosta (28-40 procent), huvudvärk (16 procent), ökad mängd sputa (15-19 procent), dyspné (8-14 procent), hemoptyx (13-14 procent), diarré (8-12 procent), illamående (7-12 procent) [10].

Ivacaftor är ett CYP3A-substrat som till största del utsöndras via faeces (88 procent). Samtidig behandling med starka inducerare av CYP3A (ex rifampicin, karbamazepin,

fenytoin och johannesört) bör undvikas och dosjustering rekommenderas vid samtidig behandling med starka hämmare av CYP3A (svampmedel såsom ketokonazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol och vissa antibiotika som klaritromycin). Vissa födoämnen till exempel grapefruit och apelsin skall undvikas i samband med behandling med ivacaftor.

Det finns ingen produktmanual för lumacaftor och eventuella interaktioner med andra läkemedel är inte kända.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Det finns en studie på homozygota CF-patienter med mutationen delF508 i ålder 6-11 år som är klar (oktober 2014) men inga resultat är presenterade (NCT01897233) [18]. Det pågår en studie där man ger en så kallad GSNO (S-Nitrosoglutathione) som är en endogen S-nitrosothiol som påverkar NO (kväveoxid) till kombinationen ivacaftor/lumacaftor till vuxna CF-patienter med homozygot delF508. Studien påbörjades februari 2015 och är klar augusti 2015 [19].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Se förra tidiga bedömningsrapporten för ivacaftor 2012. Det är i stort sett samma läkemedel som är aktuella:

1) VX 661 (CFTR korrigerare) har snarlik mekanism som lumacaftor det vill säga ökar CFTR till cellytan, men har längre halveringstid, och skulle eventuellt ha mindre interaktioner och sakna en del problem till exempel trånghetskänsla i bröstet. Clinical trials innehåller fyra studier med kombination av ivacaftor och VX-661 på CF-patienter homozygota för delF508, där två är klara, en rekryterar och en anges som aktiv men inte rekryterar några patienter. Det finns tidiga rapporter på kombinationen VX-661 med ivacaftor i dosen 150 mg, det vill säga den nuvarande för G551D men lägre än planerat för homozygota delF508. På ett fåtal patienter (n=14) med mutationen G551D/delF508 rapporterades att man fick en ökning i lungfunktion. Efter 28 dagar ökade ppFEV1 4,6 procent (relativ ökning på 7,3 procent) och med en tämligen diskret minskning av svettklorid på endast 7,0 mmol/l, vilket var på gränsen till signifikant [20].

2) Ataluren (tidigare PTC124). Det finns 8 studier på Clinical trials varav 5 är avslutade och tre som fortfarande rekryterar. Studierna har inte kunnat visa någon påverkan på lungfunktion hos patienter med nonsense-mutationer (klass I), det vill säga de som helt saknar CFTR-syntes. En nyligen publicerad fas 3-studie antyder bättre effekt på patienter som inte får inhalationsantibiotika [21]. Ytterligare studie har initieras för att utvärdera effekten på patienter som inte får inhalerade aminoglykosider

3) Ytterligare korrigerare. Det finns in-vitrodata som antyder att genom kombination av flera CFTR-korrigerare så kan man nå ytterligare synergieffekt. Studier av van Goor anger att man kan öka kloridtransporten upp till 50 procent, men det handlar om data på endast 9 patienter [22].

4) Det pågår studier i the UK Gene Therapy Trial (UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium), där man ger plasmid DNA som uttrycker CFTR som ges som nebuliserade liposomer. Avsikten är att dessa ska tas upp av cellerna och transporteras till kärnan där de ska kopiera CFTR. Dessa ges som 12 nebuliserade doser en gång per månad. Det anges att mer 100 patienter behandlats hittills och data ska presenteras under 2015. Man planerar även för studier där man låter virus bära CFTR [23].

## **Kostnad**

Kostnaden i Sverige för enbart ivacaftor är 1,9-2,0 miljoner kronor per patient och år. Det är oklart vad kombinationen kommer att kosta. Det är sannolikt att denna endast kommer att bli något dyrare men knappast dubbelt så dyr. Hälsoekonomiska beräkningar på patienter med svår kronisk sjukdom är svårt. Det finns en hälsoekonomisk bedömning som TLV tog fram för ivacaftor i januari 2014, Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag av Kalydeco [24]. Där anges att det som påverkar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mest är priset på Kalydeco. Kostnaden per vunnet QALY uppskattas ligga på mellan 6 och 10,5 miljoner kronor. Den årliga kostnaden för en CF-patient varierar oerhört mycket. CF-patienter med ringa symtom tar få läkemedel och behöver sällan antibiotikakurer, men en allvarligt sjuk patient behöver antibiotikakurer fyra-sex gånger per år med en kostnad på 20 – 30 000 kronor per intravenös antibiotikabehandling och dyra behandlingar mot svamp med kostnader på 30-40 000 kronor per månad. Dock är kostnader för ineliggande vård relativt låg då vi i Sverige sällan vårdar dessa på sjukhus annat än vid mycket svår sjukdom. Det gäller främst vuxna CF-patienter, medan CF-barn oftare vårdas ineliggande. Blir en CF-patient aktuell för lungtransplantation så kostar enbart ingreppet cirka två miljoner kronor och därefter tillkommer kostnader för livslång behandling med immunosupprimerande läkemedel och en livslång uppföljning.

Oklart om det blir rekvisitionsläkemedel eller receptläkemedel. Om det blir rekvisition så kommer kostnaderna att hamna på fåtal center. Det är inte känt om Vertex kommer att lämna in någon förmånsansökan till TLV.

## **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Ett godkännande av kombinationen ivacaftor och lumacaftor till homozygota CF-patienter kommer att medför mycket stora, främst ekonomiska, konsekvenser. Behandlingen är en tilläggsbehandling som inte (åtminstone över de närmsta decennierna) kommer att förändra aktuell behandlingsterapi, det vill säga andningsgymnastik, träning och läkemedelsterapi med bronkvidgare, slemlösare och antibiotika. Om man räknar med att alla homozygota CF-patienter över 12 år skulle behandlas så rör det sig om upp till 300 patienter. Barn under 12 år skulle inte i första skedet behandlas, men det är sannolikt att åldern kommer att sänkas, då studier redan pågår i dessa åldersgrupper. Med kostnad på cirka 1,5-2 miljoner per år så blir det en kostnad på 450-600 miljoner kronor per år. Om vi i framtiden skulle behandla alla inklusive även de som vid screening får diagnosen CF får vi räkna med att för varje år utökas gruppen med 15-20 nyfödda individer, varav hälften med homozygot delF508. Det skulle medföra ökade kostnader på 15-20 miljoner kronor/år. Det är dock osannolikt att man kommer att behandla alla patienter med CF.

Om patienterna skulle förbättras påtagligt medför det dock över tid att man skulle behöva mindre övrig behandling och skulle kunna eventuellt även förhindra för tidig död och lungtransplantationer. Om man kommer att påvisa tydliga kliniska effekter så kommer det nog att vara mycket svårt att förvägra behandling till CF-patienter. På plussidan finns utöver personliga vinster med mindre sjuklighet, givetvis ekonomiska vinster genom att kunna minska behandlingskostnader över tid.

Patientgruppen med cystisk fibros kommer att öka något över åren till följd av den nyföddhetscreening som sannolikt kommer att införas inom 1-2 år. De idag kända cirka 650 patienterna är säkert i underkant, men de som inte upptäckts i vuxen ålder har rimligen mycket ringa symtom. Det finns etablerade riktlinjer/vårdprogram i Europa, men svenska riktlinjer är mycket gamla och har inte uppdaterats sedan mitten av 1990-talet. Det finns idag

mycket goda uppföljningsmöjligheter inte minst genom CF-registret som har som ambition att ge 100 procents täckning av kända CF-patienter. Introduktion av nytt läkemedel kommer givetvis att kräva att CF-läkare i Sverige skapar riktlinjer för vilka patienter som i så fall skall behandlas med ivacaftor/lumacaftor. Dessa kommer rimligen att tas fram via Arbetsgruppen för cystisk fibros där samtliga CF-läkare i Sverige ingår.

Någon större påverkan på dagliga arbetet eller ökat personalbehov kommer inte uppstå till följd av nytt läkemedel och vårdrutiner kommer inte heller att påverkas.

Till följd av de mycket höga kostnader som kan komma att uppstå hos huvudmännen så kan en eventuell central upphandling vara aktuell. Till skillnad från behandling med Kalydeco till ett fåtal patienter där kostnaderna slår mycket ojämnt geografiskt så kommer ev. behandling av homozygota delF508-patienter att spridas jämnt över hela landet.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Läkemedlet kommer att vara mycket enkelt att följa upp eftersom den korrekta indikationen är lätt att kontrollera. Med tanke på den mycket höga kostnaden kommer det inte att vara aktuell med indikationsglidningar.

Befintligt CF-register försöker inkludera samtliga CF-patienter och det kommer att vara mycket enkelt att via registret följa de patienter som ev. kommer att behandlas. Vilka variabler som skall följas är inte helt klart. Det kommer att handla om kliniska grundvariabler, som vikt, lungfunktion, exacerbationer, sjukhusvistelser, antibiotikaförbrukning (vilka samtliga redan följs). Om eventuellt ytterligare specifika variabler skall följas på grund av detta nya läkemedel får diskuteras, till exempel eventuella biverkningar. Täckningsgraden för registret är i stort sett 100 procent. Vi har diskuterat att införa livskvalitet i registret men någon sådan är för närvarande inte inkluderad.

### **Andra marknader**

Ansökan inlämnades 141105 för godkännande i både USA (FDA) och i Europa (EMA) (se ovan). Ivacaftor är godkänt sedan tidigare i USA och Europa

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Det kommer sannolikt inte att behövas någon marknadsföring eftersom alla CF-centra (och patienter) är mycket väl medvetna om detta läkemedel. Det kommer sannolikt att bli en del direkt marknadsföring mot de fyra CF-centra i Sverige. Argumenten kommer givetvis att baseras på befintliga studier men sannolikt även om en hypotetisk förhoppning att kunna normalisera CFTR-funktionen och därmed i teorin bota patienterna.

### **Författare**

Lennart Hansson  
Överläkare, Med Dr  
Lung- o allergisektionen  
VO Hjärt- o lungmedicin  
Skånes Universitetssjukhus

Centerchef och medicinskt ansvarig vid CF-center Lund  
Ordförande i Terapigrupp Allergi och obstruktiva lungsjukdomar  
Läkemedelsrådet i Region Skåne.

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga. Jag har inte deltagit i några studier av ivacaftor eller lumacaftor (men centralt har varit tillfrågat om deltagande). Jag har medverkat vid ett nordiskt möte i Köpenhamn hösten 2013 som arrangerades av Vertex Ltd där målgruppen var samtliga CF-centerchefer i Skandinavien där man diskuterade framtida läkemedelsterapi vid CF. Ersättning för resa utgick. Kost och logi bekostades av Vertex. Deltagandet anmäldes till Läkemedelsrådet i Region Skåne.



## Referenser

1. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 3;106 (44):18825-30.
2. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551DCFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010 November 18; 363(21): 1991–2003.
3. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18): 1663-72.
4. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros*. 2012 Jan 30. [Epub ahead of print].
5. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al for the VX08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR Mutation. *Chest*. 2012;142:718-24.
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 18843–48.
7. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):12-8.
8. Sloane PA, Rowe SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 591–97.
9. Boyle M, Bell S, Konstan M et al on behalf of the VX09-809-102 study group. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 527–38
10. Vertex, pressmeddelande 2014-12-12, VXM-HQ-04-00009 (1)
11. Elborn J, Wainwright C, Ramsey B et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: The TRAFFIC study [abstract 249]. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(S38)(suppl):304-305.
12. Rasmey B, Boyle MP, Elborn JS et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: The TRANSPORT study [abstract 250]. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(S38)(suppl):305.
13. Wainwright C, Elborg JS, Ramsey B et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients who are homozygous for  $\Delta$ F508-CFTR: Phase 3 TRAFFIC AND TRANSPORT studies. Symposium 10.3. NACFC 2014.
14. Vertex, pressmeddelande 2015-02-01, VXM-HQ-04-00013
15. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The pulmozyme study group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637–42.
16. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of longterm inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229–40.
17. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749–56.

18. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897723>. Uppdaterad 150308. Citerad 150309.
19. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02275936>. A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Group Study of N91115 to Evaluate Safety and Pharmacokinetics in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation NCT02275936 Uppdaterad 150308. Citerad 150309
20. Pilewski JM, Donaldson S, Cooke J et al. Phase 2 studies reveal additive effects of VX-661, an investigational CFTR corrector, and ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF who carry the  $\Delta F508$ -CFTR mutation. Symposium S10.4 NACFC 2014.
21. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):539-47
22. Boyle M. Delivering on the promise of transformational CF therapeutics: Scaling the mountain. Plenary session I.Symposium. NACFC 2014.
23. <http://www.cfgenetherapy.org.uk>. Citerad 150309.
24. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag av Kalydeco. [www.tlv.se/lakemedel/](http://www.tlv.se/lakemedel/) Kliniklake-medelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/halsoekonomisk-bedomning-av-kalydeco/Publicerat 23 januari 2014.

## Tabeller

Tabell 1: Boyle et al 2014 [9]

	Kohort 1	Kohort 2	Kohort 3
<b>Antal pat</b>	62	82 + 27	15
<b>Bortfall</b>	1 (biverkan)	9 (7 biverkan, 2 pga. annan medicinerings)	2 (1 biverkan och 1 pga. annan medicinerings)
<b>Inklusionskriterier</b>	Klinisk CF-diagnos Homozygot delF508 > 18 år FEV <sub>1</sub> > 40 % pred	Klinisk CF-diagnos Homozygot delF508 Heterozygot delF508 > 18 år FEV <sub>1</sub> > 40 % pred	Klinisk CF-diagnos Homozygot delF508 > 18 år FEV <sub>1</sub> > 40 % pred
<b>Exklusionskriterier</b>	Ej exacerbation < 14 dagar Normal leverfunktion Låg njurfunktion Förlängd PQ-tid Ej transplanterad Tog ej CYP3A4 hämmare/stimulerare	Ej exacerbation < 14 dagar Normal leverfunktion Låg njurfunktion Förlängd PQ-tid Ej transplanterad Tog ej CYP3A4 hämmare/stimulerare	Ej exacerbation < 14 dagar Normal leverfunktion Låg njurfunktion Förlängd PQ-tid Ej transplanterad Tog ej CYP3A4 hämmare/stimulerare
<b>Syfte</b>	Initial dosutprovning av kombinationen	Högre dos och längre duration. Studie även av heterozygota delF508	Högre dos och längre duration
<b>Dos</b>	200 mg lumacaftor 14 dgr + i kombination med 150 alt 250 mg lumacaftor 2 ggr dagl i ytterligare 7 dgr	200/400/600 mg lumacaftor i 28 dagar + i kombination med 250 mg ivacaftor x 2 i ytterligare 28 dagar	400 mg lumacaftor x 2 i 28 dagar + i kombination med 250 mg ivacaftor x 2 i 28 dagar
<b>Primär utfallsvariabel</b>	Endast kombinationen anges	Endast kombinationen anges	Endast kombinationen anges
<b>Förändring i svettklorid</b> <b>Dag 14-21*</b> <b>Dag 28-56**</b> <b>Dag 1-56***</b>	- 9,1 mmol/l* (250 mg) P<0,001 Kombinationen med 150 mg var inte signifikant	Homozygota - 1,3-4,5 mmol/l** NS - 5,12-9,8 mmol/l*** P=0,072-<0,001 Heterozygota - 2,9 mmol/l** NS	- 2,9 mmol/l** NS - 11.1 mmol/l*** P=0.004
<b>Sekundära utfallsvariabler</b>			
<b>Absolut förändring i FEV<sub>1</sub> v 24</b> <b>Dag 28-56</b>	Ej redovisat	Homozygota 72-245 ml Bara sign för högsta dosen, P<0,001 Heterozygota 72 ml NS	231 ml P=0,004
<b>Absolut förändring i FEV<sub>1</sub> jfr baseline mätt som % förväntat FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) v 24</b> <b>Dag 28-56</b>	3,1–3,5 (150 mg) P<0,01-0,047 0,5-0,6 (250 mg) NS	3,5 -7,7 Bara sign för högsta dosen, P<0,001 Heterozygot 2,3 NS	6,1 P=0,004

<b>Subjektivt score som CFQ-R</b>	Ej studerat	Ingen skillnad (post hoc analys)	Ingen skillnad (post hoc analys)
<b>Uppföljningstid</b>	14 + 7 dagar = 28	28 + 28 dagar = 56	28 + 28 dagar = 56
<b>Jämförelsearmar</b>	Placebo	Placebo	Placebo
<b>Studietyper</b>	RCT	RCT	RCT
<b>Biverkningar</b>	Hosta Obehag i bröstet	Ingen skillnad placebo Hosta Obehag i bröstet Dyspne Exacerbationer Öli Sju allvarliga biverkningar (totalt i kohort 2+3)	Ingen skillnad placebo Hosta Obehag i bröstet Dyspne Exacerbationer Öli Sju allvarliga biverkningar (totalt i kohort 2+3)

**Tabell 2: TRAFFIC/TRANSPORT [10, 11, 12]**

	<b>TRAFFIC</b>		<b>TRANSPORT</b>		<b>Poolad data</b>	
Antal pat	549		559		1108	
Bortfall	Framgår inte		Framgår inte		Framgår inte	
Ålder	Redovisat per behandlingsgrupp: Placebo: 25,4 år, 600 mg lumacaftor: 24,5 år, lumacaftor 400 mg 25,3 år					
FEV <sub>1</sub> % pred	Redovisat per behandlingsgrupp: Placebo: 60,4 %, 600 mg lumacaftor: 60,8 %, lumacaftor 400 mg 60,5 %					
Inklusionskriterier	Säker CF-diagnos Homozygot delF508 ≥ 12 år FEV <sub>1</sub> 40-90 % pred		Säker CF-diagnos Homozygot delF508 ≥ 12 år FEV <sub>1</sub> 40-90 % pred		Säker CF-diagnos Homozygot delF508 ≥ 12 år FEV <sub>1</sub> 40-90 % pred	
Exklusionskriterier	Akut infektion Exacerbation Medicinändring < 4 veckor Leverpåverkan Låg njurfunktion		Akut infektion Exacerbation Medicinändring < 4 veckor Leverpåverkan Låg njurfunktion		Akut infektion Exacerbation Medicinändring < 4 veckor Leverpåverkan Låg njurfunktion	
<b>Primär utfallsvariabel</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>
Absolut förändring i FEV <sub>1</sub> jfr baseline mätt som % förväntat FEV <sub>1</sub> (ppFEV <sub>1</sub> ) v 24	2,6 P=0003	4,0 P<0.0001	2,6 P<0.0004	3,0 P<0.0001	2,8 P<0.0001	3,3 P<0.0001
<b>Sekundär utfallsvariabel</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>
Relativ förändring i FEV <sub>1</sub> jfr baseline mätt som % förväntat FEV <sub>1</sub>	4,3 P=0,0006	6,7 P=0,0001	5,3 P<0,0001	4,4 P=0,0007	4,8 P<0,0001	5,6 P=0,0001
Absolut förändring BMI	0,13 NS	0,16 NS	0,36 P=0,0001	0,41 P<0,0001	0,24 P=0,0004	0,28 P<0,0001
Förändring i BMI z-score	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Vikt	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Antal exacerbationer	0,66	0,72	0,57	0,69	0,61	0,70

Relativ förändring	P=0,0169	P=0,491	P=0,0002	P=0,0116	P<0,0071	P=0,0014
Sjukhusinläggning	No data	No data	No data	No data	61 % lägre	29 % lägre
Tid till första exacerbation	No data	No data	No data	No data	No data	No data
IV antibiotika – reduktion vs placebo	No data	No data	No data	No data	56 % lägre	45 % lägre
Subjektivt score som CFQ-R	1,5 P=0,3569	3,9 P=0,0168	2,9 P=0,0736	2,2 P=0,1651	2,2 P=0,0071	3,1 P=0,0071
Uppföljningstid	24 veckor		24 veckor		24 veckor	
Jämförelsearmar	Placebo		Placebo		Placebo	
Dos	lumacaftor 400/600 mg x 1 i kombination med 250 mg ivacaftor x 2		lumacaftor 400/600 mg x 1 i kombination med 250 mg ivacaftor x 2		lumacaftor 400/600 mg x 1 i kombination med 250 mg ivacaftor x 2	
Studietyper	RCT		RCT		RCT	
Biverkningar	Dyspné Diarré Påverkad andning ÖLI Mer jfr placebo		Dyspné Diarré Påverkad andning ÖLI Mer jfr placebo		1 % högre än för placebo Dyspné Diarré Påverkad andning ÖLI Bortfall 4,2 % pga. biverkningar vs placebo 1,6 %	
Lab - leverpåverkan	Poolad data: Aktiv drog 5,2 % placebo 5,1 % Biverkningar relaterade till tidigare leverpåverkan					

**Tabell 3 - PROGRESS [14]**

Antal pat	Rimligen 1108 minus bortfall
Bortfall	Framgår inte
Ålder	Sammanslagning av data från TRAFFIC/TRANSPORT
FEV <sub>1</sub> % pred	Sammanslagning av data från TRAFFIC/TRANSPORT
Inklusionskriterier	Se ovan TRAFFIC/TRANSPORT
Exklusionskriterier	Se ovan TRAFFIC/TRANSPORT
<b>Primär utfallsvariabel</b>	
Absolut förändring i FEV <sub>1</sub> jmf baseline mätt som % förväntat FEV <sub>1</sub> (ppFEV <sub>1</sub> ) v 96	Kvarstående c:a 3 % i aktiva grupper och i placebogruppen vid vecka 48 (25,9% av deltagarna) (interimsanalys)
<b>Sekundär utfallsvariabel</b>	Inga redovisade
Uppföljningstid	96 veckor
Jämförelsearmar	Endast observationsgrupp – ingen placebo
Studietyper	Öppen studien/men doserna är blindade
Dos	Lumacaftor 400 mg x 2 alt lumacaftor 600 mg x 1 i kombination med 250 mg ivacaftor x 2
Biverkningar	Exacerbation (11,2 %), för övrigt samma som tidigare En död ej relaterat till läkemedel
Lab - leverpåverkan	Leverpåverkan som tidigare