



## **Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor vid Cystisk fibros för vuxna och barn från 12 år med minst en F508-deletion**

*En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2020-05-13

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

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

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Elexakaftor (tidigare VX17-445) är en nästa generationens korrigerare av proteinet CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [1]. Substansen ingår i en kombinationsbehandling i form av elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor, framtagen av Vertex Pharmaceuticals och med indikation cystisk fibros (CF) hos vuxna och barn över 12 år med minst en F508del mutation [2, 3].

Alla de ingående substanserna är systemiska proteinmodulatorer. Elexakaftor och tezakaftor korrigerar det vid CF defekta proteinet CFTR så att mängden CFTR transporterad till cellytan ökas, medan ivakaftor potentierar proteinets aktivitet på cellytan och ökar kloridtransporten [4]. Eftersom de binder till olika delar av proteinet så blir effekten additiv [4]. Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor administreras oralt i en fixerad doskombination på morgonen och en dos ivakaftor på kvällen [2, 3].

#### **Förväntat godkännande**

Ansökan om marknadsföringstillstånd för elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor lämnades in i oktober 2019 [3]. Substansen har sär-läkemedelsstatus och kommer bedömas inom processen för accelererat godkännande[5].

Uppskattad tidpunkt för godkännande är sommaren 2020.

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Vid CF minskar klorid- och bikarbonatutsöndringen ur epitelceller och celler i submukösa körtlar medan vatten- och natriumåterupptaget ökar [6]. Detta leder till att de slemproducerande körtlarna i kroppen utsöndrar ett förändrat, alltför visköst, slem vilket får konsekvenser framförallt i magtarmkanalen, pankreas och lungorna. Lungpåverkan leder till andningssvårigheter, infektioner och inflammation i lungorna. En person med CF har ovanligt salt svett och förlorar mycket natrium vid svettning. Diagnos ställs med två svetttest [7].

Orsaken till CF är en mutation i genen som kodar för proteinet CFTR. CFTR fungerar som en klorid- och bikarbonatkanal och deltar i reglering av salt- och vattentransport över cellmembranet. Det finns en mängd mutationer beskrivna på CFTR-genen, drygt 2 000, som

har olika grad av påverkan på funktionen av CFTR och man brukar dela in mutationerna i sex olika klasser där klass I är den svåraste där inget CFTR bildas. Klass I–III-mutationer innebär en allvarligare sjukdom där även pankreaspåverkan ingår. F508del mutation är den vanligaste förekommande mutationen och 90 procent av personerna med CF har minst en kopia av F508del mutation [2].

- Klass I-mutationer leder till att inget CFTR bildas.
- Vid klass II-mutationer bildas inte CFTR färdigt och endast en liten del når cellmembranet.
- Klass III-mutationer gör att proteinet når cellmembranet men inte reagerar som det ska på öppningssignaler.
- Klass IV-mutationer gör att CFTR-kanalen får nedsatt genomsläpplighet.
- Klass V-mutationer innebär för liten mängd normalt CFTR vid cellytan.
- Vid klass VI-mutationer sker nedbrytningen av normalt CFTR vid cellytan för snabbt.

Socialstyrelsen, Ovanliga diagnoser (februari 2020)

CF är ärftligt och nedärvs autosomt recessivt [6, 7]. År 2016 fanns 670 personer i Sverige med CF vilket motsvarar en prevalens på 7/100 000 [6]. Varje år föds cirka 15–20 barn med sjukdomen [7]. Förväntad medianöverlevnad i Sverige för personer med CF är idag cirka 50 år [6, 7].

### **Förskrivarkategori**

Troliga förskrivarkategorier är subspecialister på CF vid någon av landets fyra CF-centra.

### **Rekommenderad behandling idag**

Behandlingen idag är riktad mot komplikationer av sjukdomen och mot symtomen. Den symtomatiska behandlingen fokuserar på god nutrition, pankreasenzymsubstitution och/eller näringstillägg vid behov, förebyggande andningsgymnastik, inhalation av slemlösande och bronkvidgande läkemedel och antibiotikabehandling både preventivt för att förhindra kolonisering och vid virusutlösta luftvägsinfektioner [7]. Lungtransplantation kan bli aktuellt [2]. Ivakaftor, ensamt eller i kombination med lumakaftor eller tezakaftor, är godkänt för behandling av personer med CF och vissa genmutationer [7, 8].

### **Klinisk effekt**

Det finns två publicerade randomiserade, dubbelblindade, multicenter, fas III-studier som undersöker effekten av elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor [1, 9]. Den ena, VX17-445 102, är placebokontrollerad [9] och den andra, VX-17 445 103, har en aktiv jämförelsearm [1].

Inklusions- och exklusionskriterierna var likartade och deltagarna i de två studierna var ganska lika vid inklusionen, med en medelålder på 26–28 år. 28 procent av deltagarna var barn i åldern 12–18 år och tämligen jämn könsfördelningen [1, 9]. Det primära utfallsmåttet var absolut förändring från baslinjen i ppFEV<sub>1</sub>. Medelvärdet vid baslinjen av ppFEV<sub>1</sub> var runt 61 procent och body mass index, BMI, 21–22 kg/m<sup>2</sup>. Kloridkoncentrationen i svett var 102 mmol/l respektive 91 mmol/l [1, 9].

ppFEV<sub>1</sub> = percentage of predicted forced expiratorical volume in one second.

Det vill säga FEV<sub>1</sub> i procent av det förväntade värdet hos normalpopulationen. Ett beräknat värde baserat på patientens FEV<sub>1</sub> dividerat med medelvärdet av FEV<sub>1</sub> i populationen för en

person av motsvarande ålder, kön och kropps-konstitution (i dessa studier baserat på Global Lung Function Initiative reference equations [10]).

Studieresultaten finns beskrivna i tabell 1. Sammantaget visade båda studierna signifikant positivt utfall avseende den primära utfallsvariabeln förändring i ppFEV<sub>1</sub> vid fyra veckor jämfört med baslinjen, med en förbättring i ppFEV<sub>1</sub> på 13,6 respektive 10,4 procentenheter [1, 9]. Det saknas i nuläget långtidsuppföljningar.

### **Kliniska observanda**

De allra flesta studiedeltagarna har rapporterat minst en biverkan [4]. De flesta rapporterade biverkningarna i studierna har varit milda till moderata och inga dödsfall finns rapporterade. Allvarliga biverkningar rapporterades av 20 procent av patienterna i elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor-gruppen jämfört med hos fyra procent i kontrollgruppen med tezakaftor/ivakaftor och åtta procent i placebogruppen [4].

De vanligaste biverkningarna i studierna var lungexacerbation/-infektion, hosta, nasofaryngit, orofaryngeal smärta, huvudvärk, hemoptys, diarré och fatigue [1, 9]. Utslag har rapporterats vara vanligare i elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor-gruppen, i synnerhet bland kvinnor/flickor och oftare hos de kvinnor som inte använde hormonella preventivmedel [4]. Stegrade aminotransferasnivåer var vanligare i elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor-gruppen (11 procent jämfört med 4 procent). Infektiösa lungexacerbationer var dock dubbelt så vanligt i tezakaftor/ivakaftor-gruppen som hos patienterna som behandlades med elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor [4].

Farmakokinetiska studier har visat att exponeringen för elexakaftor, liksom för ivakaftor, ökar till ungefär det dubbla vid samtidigt matintag [4]. Samtliga substanser i trippelkombinationen metaboliseras av CYP3A4/5. Interaktion med läkemedel som påverkar CYP3A4 behöver beaktas. Samtidigt intag av grapefrukt bör också undvikas [4].

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

En kvadrupelblindad, randomiserad placebokontrollerad fas III-studie med primärutfall förändring i Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) respiratoriska domän score pågår [11]. En annan kvadrupelblindad, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie har primärutfallet FEV<sub>1</sub> vid åtta veckor [12]. Det pågår även en barnstudie för CF-patienter i åldern 6–11 år [13]. En pågående öppen förlängningsstudie med uppföljningstid 96 veckor (även kallad VX17-445-105) inkluderar patienter som ingått i andra studier på elexakaftor [14].

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

På ClinicalTrials.gov finns två studier på CF med F508del registrerade där Orkambi, lumakaftor i kombination med ivakaftor och substansen VX-659, prövas. En studie är i fas III [15] och en i fas IV [16].

### **Pris**

Priset är okänt. I USA är kostnaden för Trikafta (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor) 2,9 miljoner kronor per patient och år (1 USD: 9,05 SEK, 2020-01-10) [17].

Enligt underlaget för TLV:s bedömning var läkemedelskostnaden för Symkevi (ivakaftor + tezakaftor) + Kalydeco (ivakaftor) 1,87 miljoner kronor per patient och år samt för Kalydeco

vid monoterapibehandling 2,1 miljoner kronor per år [18]. I maj 2019 beslutade TLV att behandlingarna inte inkluderas i högkostnadsskyddet då effekten bedömdes var för begränsad i förhållande till priset [18].

Orkambi (kombinationen av ivakaftor och lumakaftor) ingår i förmånssystemet då det med den sidoöverenskommelse som företaget tecknat med regionerna, uppskattades att kostnaden per QALY blev rimlig förutsatt att endast patienter med mycket bra respons stod kvar på behandlingen efter fyra år [19].

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

CF är en ovanlig sjukdom och sköts av ett fåtal läkare i landet. Alla tillhör något av de fyra CF-centra som finns i Stockholm, Uppsala, Göteborg och Lund. I nuläget är andra CFTR-behandlingar än Orkambi till vissa patienter, inte förmånsberättigade. Detta hanteras olika av olika regioner och en samsyn är önskvärd. Förutom TLV:s beslut kommer NT-rådets, kunskapsstyrningorganisationens och LOK:s ställningstagande till behandlingen därmed ha stor betydelse för vilka kostnadsmässiga konsekvenser ett eventuellt godkännande får. Vilka mutationer som föreligger vid CF kartlägges redan idag, så om behandlingen blir godkänd torde det inte innebära införande av ytterligare diagnostik.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Behandlingen är per oral och receptförskrivs vilket gör att användningen kan följas med sedvanlig läkemedelsstatistik. Det finns ett nationellt kvalitetsregister för cystisk fibros; CF-registret, alla i Sverige kända CF patienter ingår i registret. Registret baseras på årsuppföljningsdata. Eftersom alla patienter inte gör denna årsuppföljning årligen (några få vartannat år och för ytterligare några få kan årsuppföljningen bli uppskjuten över årskiftet pga av sjukdom). Den årliga täckningsgraden blir då cirka 95 procent. CF registret har en egen hemsida: <https://cf-registret.se/> [20, 21].

### **Andra marknader**

Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (som Trikafta) godkändes i USA av FDA i oktober 2019 [22].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Även om den idag godkända kombinationen av ivakaftor med lumakaftor eller tezakaftor har visats vara effektiv har företaget dock inte kunnat påvisa förbättring i kliniska utfall för patienter som är heterozygota för 508del CFTR och har en minimal funktionsmutation [4]. De argument som framförs är att trippelbehandling med tillägg av elexakaftor till tezakaftor och ivakaftor kan ge effektiv behandling till personer med CF som har en F508del mutation. Då denna mutation är den vanligaste framförs att behandlingen innebär att en stor grupp personer med CF kan få en behandling som inte bara behandlar komplikationer och symtom utan även kan påverka prognosen för sjukdomen [1].

**Författare**

Mia von Euler

Professor och överläkare, specialist i neurologi och klinisk farmakologi  
Ordförande i expertrådet för nervsystemets sjukdomar, Region Stockholm

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga jäv föreligger för Mia von Euler. Jävsdeklarationer från experterna finns hos arbetsgruppen för Horizon scanning.

---

Tabell 1

	VX17-445-102 [9]		VX17-445-103 [1]	
Studietyp	Fas III, 1:1 randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie		Fas III, 1:1 randomiserad, dubbelblindad, aktivkontrollerad, multicenterstudie	
Antal patienter	403 (48% kvinnor)		107 (55% kvinnor)	
Inklusionskriterier, i urval	Cystisk fibros (CF) med F508del* ≥12 år stratifiering <18 år vs ≥18 år Stabil sjukdom percentage of predicted FEV <sub>1</sub> : 40-90%, stratifiering <70% vs ≥70%		Cystisk fibros (CF) med F508del* ≥12 år, stratifiering <18 år vs ≥18 år Stabil sjukdom percentage of predicted FEV <sub>1</sub> : 40-90%, stratifiering <70% vs ≥70%	
Exklusionskriterier, i urval	Klinisk signifikant levercirrhos Tidigare transplantation Alkohol- eller drogmisbruk senaste året (inkl. cannabis och opiater) ASAT/ALAT/GT/ALP ≥3 x normalvärde, Hb<100g/l GFR≤50ml/min/1,73m <sup>2</sup> för vuxna och ≤45 ml/min/1,73m <sup>2</sup> för ungdomar Akut luftvägsinfektion/ändrad behandling pga sinopulmonär sjukdom <28 dgr Lunginfektion med organismer assoc. med snabbt försämrad lungfunktion Anv. av läkemedel som är moderata/starka CYP3A-inducerare/hämmare inom 14 dgr från första dos			
Jämförelsearmar inkl dos	Intervention: PO elexakaftor 200 mg x 1/tezakaftor 100 mg x 1/ivakaftor 150 mg x 2 Placebo		Run-in under 4 v med tezakaftor/ivakaftor följt av 4 v screening period. PO elexakaftor 200 mg x 1/tezakaftor 100 mg x 1/ivakaftor 150 mg x 2 alt PO tezakaftor 100 mg x 1/ivakaftor 150 mg x 2	
Uppföljningstid	24 veckor		4 veckors behandling Därefter 4 veckors säkerhetsuppföljning	
Primär utfallsvariabel	Absolut förändring från utgångsvärdet i ppFEV <sub>1</sub> vid 4 veckors behandling		Absolut förändring från utgångsvärdet i ppFEV <sub>1</sub> vid 4 veckors behandling	
Sekundära utfallsvariabler, i urval	Lungdomän score CFQR Svettkloridkoncentration Absolut förändring i "percentage of predicted FEV <sub>1</sub> " 24 veckor Lungexacerbationer		Lungdomän score CFQR Svettkloridkoncentration	
Resultat (ITT)	Intervention E/T/I	Jämförelsearm placebo	Intervention E/T/I	Jämförelsearm T/I
Absolut förändring i ppFEV <sub>1</sub> 4 veckor, procentenheter (95%KI)	13,6 (12,4 till 14,8)	-0,2 (-1,3 till 1,0)	10,4 (8,6 till 12,2)	0,4 (-1,4 till 2,3)
Lungdomän score CFQR vid 4 veckor (95%KI)	18,1 (15,9 till 20,4)	-1,9 (-4,2 till 0,3)	16,0 (12,1 till 19,9)	-1,4 (-5,4 till 2,6)
Absolut ändring i svettkloridkoncentration, mmol/l vid 4 v. (95%KI)	-41,2 (-43,1 till -39,2)	0,1 (-1,9 till 2,0)	-43,4 (-46,9 till -40,0)	1,7 (-1,9 till 5,3)

Biverkningar	Orsak till avbrott i intervention: 1% Placebo: 0% Allvarlig (grad 3/4): E/T/I: 13,9% (9,9% ej inräknat lungexacerbationer) jmf Placebo: 20,9% (8,0% ej inräknat lungexacerbationer)	Orsak till avbrott:0 Allvarlig (grad 3/4): E/T/I: 0 jmf T/I: 2%
--------------	--	---

ppFEV<sub>1</sub>: percentage of predicted FEV<sub>1</sub>: ett beräknat värde baserat på FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in 1 second), definierat som patientens FEV<sub>1</sub> dividerat med medelvärdet av FEV<sub>1</sub> i normalpopulationen för en person av motsvarande ålder, kön och kroppsbyggnad baserat på Global Lung Function Initiative reference equations [10].

\* F508del: F508del-minimal funktionsgenotyp

## Referenser

1. Heijerman, H.G.M., et al., Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 394(10212): p. 1940-1948.
2. Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation Draft scope (pre-referral). 2019 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10566/documents/draft-scope-pre-referral-2>.
3. Vertex Announces European Medicines Agency Marketing Authorization Application Validation for VX-445 (Elexacaftor), Tezacaftor and Ivacaftor Triple Combination Treatment in Cystic Fibrosis. 2019 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-european-medicines-agency-marketing>.
4. Hoy, S.M., Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs*, 2019. 79(18): p. 2001-2007.
5. Information Management Division, E.M.A. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2019 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-december-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-december-2019_en.pdf).
6. Socialstyrelsen. Cystisk fibros. Ovanliga diagnoser 2016 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/cystisk-fibros/>.
7. A, L. Cystisk fibros. 2018 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: <https://internetmedicin.se/page.aspx?id=5199>.
8. FASS. 2019 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: [www.fass.se](http://www.fass.se).
9. Middleton, P.G., et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*, 2019. 381(19): p. 1809-1819.
10. Quanjer, P.H., et al., Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 2012. 40(6): p. 1324-43.
11. NCT04105972. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. [cited 2020 Jan, 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972>.
12. NCT04058353. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). [cited 2020 Jan, 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353>.
13. NCT03691779. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779>.
14. NCT03525574. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [cited 2020 Jan, 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574>.



15. NCT03447262. A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. [cited 2020 Jan, 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03447262>.
16. NCT03956589. Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF open label, fas 4. [cited 2020 Jan, 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03956589>.
17. Trikafta Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. 2020 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/trikafta>.
18. Nämnden för läkemedelsförmåner, T. Symkevi (tezakaftor / iva-kaftor) och Kalydeco (iva-kaftor). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. 2019 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.3764f3f416b52b886f791661/1560843515929/underlag\\_beslut\\_symkevi\\_kalydeco.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3764f3f416b52b886f791661/1560843515929/underlag_beslut_symkevi_kalydeco.pdf).
19. Orkambi ingår i högkostnadsskyddet. [cited 2020 Jan, 24]; Available from: <https://tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2018-06-14-orkambi-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>.
20. Kvalitetsregister för cystisk fibros (CF). [cited 2020 Jan, 24]; Available from: <http://www.kvalitetsregister.se/hittaregister/registerarkiv/cystiskfibros.2317.html>.
21. Personlig kommunikation Lena Hjelte 2020-03-09.
22. FDA Approves Trikafta. 2019 [cited 2020 Jan, 10]; Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-trikafta-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-ivacaftor-cystic-fibrosis-patients-ages-12-5083.html>.