

## Orkambi (lumakaftor och ivakaftor) vid cystisk fibros

NT-rådets yttrande till landstingen 2018-06-29

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att använda Orkambi till patienter med cystisk fibros (CF) som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen.
- att behandling initieras och utvärderas enligt NT-rådets riktlinjer framtagna i samråd med det nationella behandlingsråd för CF som NT-rådet tillsatt, samt i enlighet med TLV:s förmånsbeslut.
- att patienterna registreras och följs i Svenska CF-registret.

### Motivering av NT-rådets beslut

Orkambi är ett läkemedel mot cystisk fibros med sjukdomsmodifierande egenskaper. Den förväntade behandlingseffekten är först och främst stabilisering av lungsjukdomen och förhindrande av ytterligare fibrosutveckling. En del patienter förväntas också stiga i lungfunktion men den del av lungorna som redan är fibrotiskt omvandlad kan inte repareras och därför bör behandling med Orkambi principiellt initieras tidigt i sjukdomsförloppet innan permanent lungskada uppstått. TLV bedömer i sin utredning effekten av Orkambi som måttlig hos patienter som är 12 år och äldre. Kliniskt relevanta effekter har också setts hos barn som är 6-11 år gamla bland annat i Lung Clearance Index (LCI).

TLV har beslutat att Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna från och med 2018-07-01.

Enligt TLV:s förmånsbeslut är en förutsättning för att behandlingen ska vara kostnadseffektiv att bara de patienter som har god effekt av behandlingen fortsätter att behandlas under längre tid.

Det ansökta priset för Orkambi till TLV ger en läkemedelskostnad på cirka 1,5 miljoner kronor per patient och år. Trepartsöverläggningar mellan företaget, landstingen och TLV har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Orkambi till landstingen. Det möjliggör att alla patienter som omfattas av den godkända indikationen för Orkambi kan erbjudas behandling under förutsättning att den följs upp och avslutas hos de patienter som inte bedöms ha nytta av behandlingen.

På NT-rådets uppdrag har ett nationellt behandlingsråd instiftats som fastslagit kriterier för utvärdering av behandlingen så att jämlik och kostnadseffektiv användning av Orkambi uppnås.

### **Kriterier för när behandling med Orkambi bör erbjudas:**

- Patienten handläggs på något av de fyra CF-center som finns i Sverige (Göteborg, Lund, Stockholm och Uppsala).
- Patientens ålder är > 6 år
- Patienten är homozygot för mutationen F-508 del
- Patienten är registrerad i kvalitetsregistret för cystisk fibros (Svenska CF-registret)

#### Behandlingsmål

1. Stabilisering eller ökning av FEV<sub>1</sub> jämfört med föregående 12 månadersperiod
2. Stabilisering eller sänkning av LCI jämfört med start av behandling
3. Stabilisering eller ökning av Z-score BMI (barn), BMI (vuxna)
4. Färre exacerbationer jämfört med året före behandlingsstart
5. Färre antibiotikakurer och/eller mindre intensiva kurer (exempelvis oral i stället för intravenös) jämfört året före behandlingsstart
6. Ökning i CFQR-respiratory domain, minskning av rapporterade symtom

För en liten grupp svårt sjuka patienter med mycket begränsad kvarstående lungfunktion kan behandling med Orkambi vara aktuell på vitalindikation. Behandlingsmålet är då att förlänga patientens liv. För denna grupp av patienter är inte nedan angivna kriterier för behandlingsutvärdering tillämpliga. Dessa patienter ska i de fall behandlingen fortgår > 1 år, till exempel i väntan på lungtransplantation, diskuteras i det nationella behandlingsrådet.

### **Kriterier för uppföljning och utvärdering av behandlingseffekt samt när behandling bör avbrytas:**

#### Behandlingsutvärdering varje år

- A. Uppfylls punkt 1 och/eller 2 och punkt 3 ska behandlingen fortsätta 1 år
- B. Uppfylls inte punkt 1 eller 2 ska 3 av punkterna 3-6 uppfyllas för att behandlingen ska fortsätta.
- C. Uppfylls varken A eller B bedöms om komplikationer under året (t.ex. pneumothorax, diabetesdebut, operation, virusinfektion/influensa) bidragit till sämre utvärderingsresultatet och det därmed kan finnas indikation för fortsatt behandling. I dessa fall ska behandlingen diskuteras i det nationella behandlingsrådet.

### **Kriterier för när behandling med Orkambi inte bör erbjudas:**

#### Orkambi bör inte erbjudas de patienter som

- inte bedöms ha förutsättningar att följa behandlingen eller behandlingsuppföljningen
- är lungtransplanterade
- är gravida eller ammar
- har gravt nedsatt leverfunktion

## Om läkemedlet

### Verkningsmekanism

CF orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). CFTR-protein är en kloridjonkanal som finns på ytan av epitelceller i flera organ. F508del-mutationen påverkar CFTR-proteinet på flera sätt, primärt genom att orsaka en defekt i bearbetningen och transporten av proteinet i cellen vilket minskar mängden CFTR på cellytan. F508 del-CFTR mutationen påverkar även kloridkanalens förmåga till kanalöppning (defekt gating) och därmed funktionen hos de protein som når cellytan. Orkambi är ett läkemedel som innehåller de verksamma substanserna lumakaftor och ivakaftor. Lumakaftor är en CFTR-korrigerare som verkar direkt på F508del-CFTR genom att förbättra bearbetning och transport i cellen och därigenom ökar mängden fungerande CFTR vid cellytan. Ivakaftor är en CFTR-förstärkare som underlättar ökad kloridjontransport genom att öka CFTR-proteinets sannolikhet för kanalöppning vid cellytan. Den kombinerade effekten av lumakaftor och ivakaftor är ökad mängd och förbättrad funktionen av CFTR vid cellytan. De exakta mekanismerna för lumakaftor och ivakaftor är inte kända.

Det finns cirka 670 personer med cystisk fibros i Sverige. Cirka 245 patienter i Sverige bedöms aktuella för behandling med Orkambi enligt godkänd indikation.

### Fullständig indikation

Orkambi är indicerat för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från 6 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen.

### Aktuell ICD 10-kod

E84 Cystisk fibros

Orkambi är klassat som ett sär-läkemedel och blev godkänt för försäljning 2015-11-19. Det har ATC-kod R07AX30.

Orkambi ges peroralt och ska förskrivas på recept med dosering:

Barn 6 – 11 år: Två lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg tabletter var 12:e timme.

12 år och äldre: Två lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg tabletter var 12:e timme.

Orkambi ska tas i samband med mat som innehåller fett.

## Uppföljningsplan

Kvalitetsregistret för cystisk fibros (Svenska CF-registret) används för uppföljning. NT-rådets behandlingsråd för cystisk fibros har specificerat hur patienterna ska följas upp. Uppföljningen kommer att ske på samma sätt vid de fyra CF-centra som finns i landet. Behandlingsrådet rapporterar halvårsvis till NT-rådet.

## Referenser

[TLV:s beslut om subvention](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

## Länkar till mer information

### [Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

#### *Pivotala studier:*

A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (TRANSPORT)  
(Study VX12-809-103)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01807949?term=Study+VX12-809-104%3A&rank=1>

A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (TRAFFIC)  
(Study VX12-809-104)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01807923>

Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR*: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(17\)30215-1.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(17)30215-1.pdf)

## NT-rådets behandlingsråd

Medlemmar i NT-rådets behandlingsråd för cystisk fibros:

Ricard Nergårdh, ordförande, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Per-Erik Sandström, Norra sjukvårdsregionen; Lena Hjelte, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Helena Engström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Lindblad, Västra sjukvårdsregionen; Christina Krantz, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Lennart Hansson, Södra sjukvårdsregionen

## Närvarande vid beslut

Mårten Lindström, tillförordnad ordförande NT-rådet; Anna Lindhé, Västra regionen; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.