

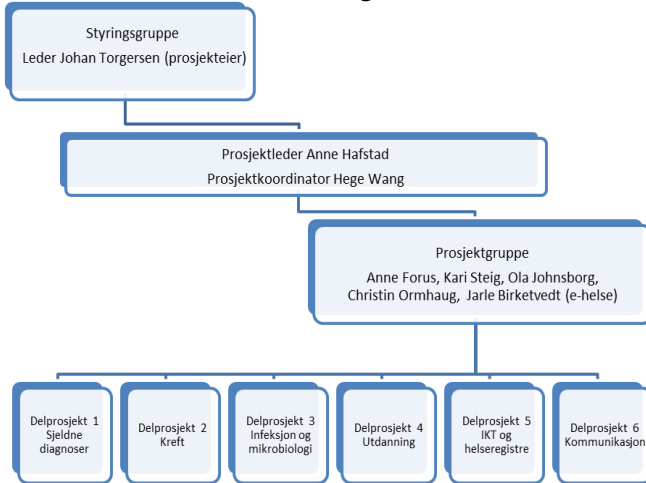
# Ny behandling for cystisk fibrose

Olav Trond Storrøsten  
Norsk senter for cystisk fibrose



# Persontilpasset medisin

## Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten

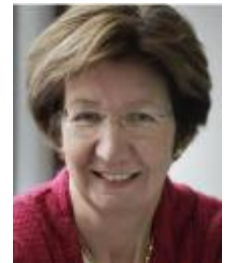


Nasjonalt fagmøte for human-medisinsk genetik 2016

### GENETICS AND HEALTHCARE – FROM DIAGNOSTICS TO TREATMENT\*

November 15 -16, 2016  
Thon Hotel, Ullevål Stadium, Oslo

Cystic fibrosis: when genotype influences therapeutic options  
Prof Kris De Boeck, Pediatric Pulmonology, Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium



# Ulemper ved forsinket diagnose

Duncan JA & Aurora P. *Breathe*. 2014; 10: 34-47.

- Ernæring
  - Redusert vekt/høyde/BMI
  - Redusert hodeomkrets, vitaminnivåer, utvikling
- Etablert lungesykdom
  - Infeksjon/inflammasjon
  - Bronchiectasier
- Betydning for familien
  - Lang periode med bekymring
  - Redusert tiltro til helsevesenet
  - Søsken blir også påvirket
- Forsinket iverksatt årsakskorrigerende behandling



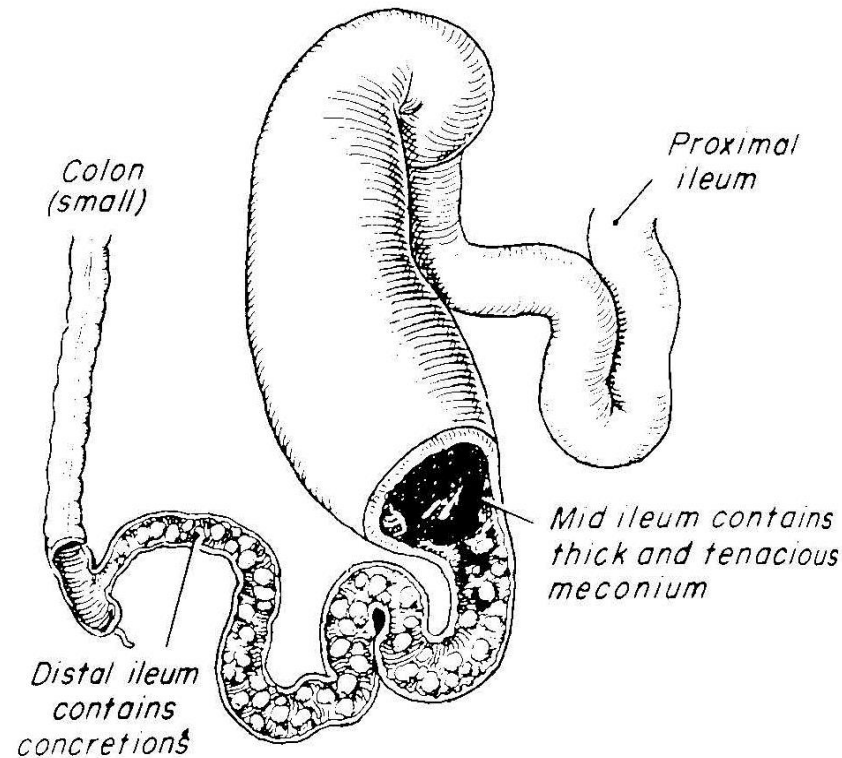
# Nyfødtscreeningprogrammet i Norge

- Cystic Fibrosis (CF) er inkludert i nyfødtscreeningprogrammet siden mars 2012.
- Primær screening ved bruk av immunoassay av immunoreaktivt trypsinogen (IRT).
- Falske positive er redusert ved supplerende genetisk testing av mutasjoner i CFTR genen.
- Programmet rapporterer ikke bærere.
- Høy sensitivitet og spesifisitet.

Nyfødtscreeningen



# Diagnostiseres før resultat av nyfødtscreeningen: meconiumileus



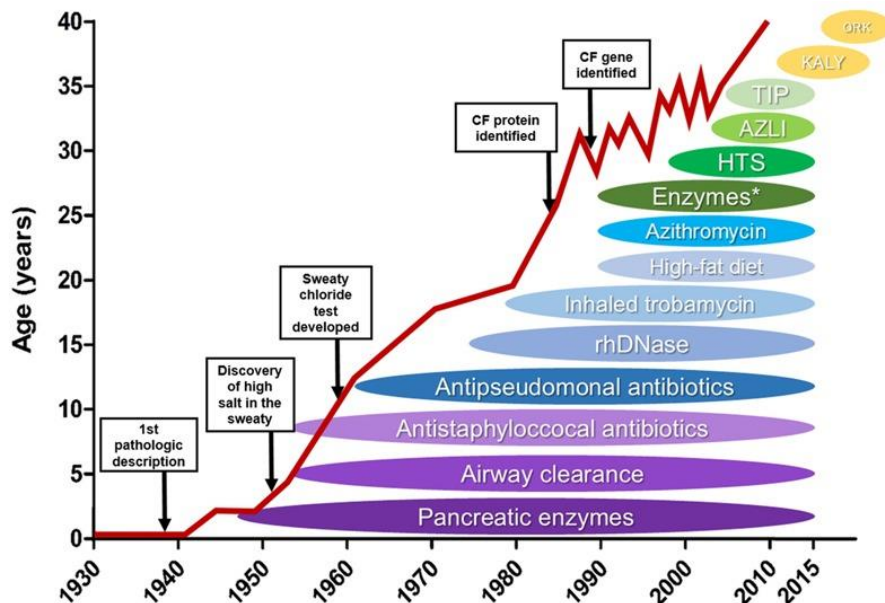
# Nydiagnostiserte voksne

- Mange diagnostiseres i voksen alder.
- De kan ha like alvorlig sykdomsutvikling som de som er diagnostisert som barn.

Moore WC, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(4): 315-23.



# Behandling i historisk perspektiv



**Figure 1. Effect of novel therapies on life expectancy of cystic fibrosis patients** – Schematic illustration of how the discovery and introduction of novel cystic fibrosis (CF) treatments have influenced the patients' survival over the decades.(12) HTS: high throughput screening, AZLI, aztreonam for inhalation solution; TIP, tobramycin inhalation solution; KALY, Kalydeco™; ORK, Orkambi™ (both CFTR-modulators). \*enteric-coated pancreatic enzymes. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Front Pharmacol. 2016;7:275.



# Mutasjoner ved cystisk fibrose

- Av to mutasjoner hos en CF pasient (genotypen) er den mildeste bestemmende for sykdomsutvikling ved CF. Lik genotype kan allikevel gi individuell variasjon i sykkelighet.
- Klassifisering av mutasjoner kan gjøres på flere måter
  - Mutasjonens virkningsmåte
  - Hvorledes den påvirker funksjoner i cellen
  - Påvirkelighet av medikamenter (Therotyping).
    - Påvirkelighet av medikamenter (behandlingseffekt) kan variere mellom individer med samme mutasjoner (genotype). Levende celler fra pasienter kan brukes for å teste effekt på individnivå.
- Noen mutasjoner er så sjeldne at det ikke er mulig å gjennomføre kliniske utprøvnings
  - Godkjenningstinstanser for medikamenter aksepterer i økende grad at virkning basert på generell kunnskap om mutasjonene samt laboratedokumentasjon av medikamenteffekt er tilstrekkelig for godkjenning for bruk til pasienter.
  - Det er etablert et eget nettverk med database i Europa for undersøkelse og kartlegging av sjeldne mutasjoner (CFTR3).





# Utvikling av behandling

- Ny behandling for CF skjer på flere områder
  - Molekylære defekter
    - CFTR klorkanal, alternative klorkanaler
      - Modulatorer – påvirker funksjonen av CFTR
    - ENaC kanalen
      - Inhibitor - hemmer funksjonen av ENaC
  - Symptomatisk behandling rettet mot
    - Slim, betennelse, infeksjon, ernæring, mave/tarm



# Modulatorer

- Korrektorer
  - Øker antall og funksjon av klorkanaler (CFTR)
  - Eks.: Orkambi<sup>®</sup> og Symdeko<sup>®</sup>
- Potensiatorer
  - Øker effekten i klorkanaler (CFTR)
  - Eks.: Kalydeco<sup>®</sup>



# Hva er under utvikling av nye medikamenter?

- Du finner detaljert informasjon om dette i såkalte Pipeline:
  - <https://www.cff.org/Trials/pipeline>
- Her ligger informasjon om hvor langt utviklingen av medikamenter har kommet og hva som er etablert behandling
  - utprøving fase 1, fase 2, fase 3,
  - etablert pasientbehandling

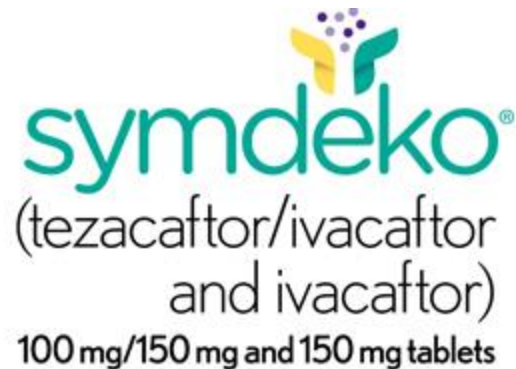


# Modulatorer i Norge

I bruk



Metodevurderes



# Modulatorer kan ha virkning ved flere forskjellige mutasjoner

- Kalydeco
  - Opprinnelig utprøvet for
    - G551D
- Orkambi
  - Godkjent for

Orkambi tablett er indisert til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter 6 år og eldre som er homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

## PREPARATOMTALE

- Kalydeco
  - Påvist virkning overfor en rekke andre mutasjoner
  - Nå godkjent for:

Kalydeco tablett er indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer og har en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kalydeco tablett er også indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 18 års alder som har en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kalydeco tablett er også indisert i et kombinasjonsregime med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 12 års alder som er homozygote for *F508del*-mutasjonen, eller som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en av følgende mutasjoner i *CFTR*-genet: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* og *3849+10kbC→T*.

## PREPARATOMTALE



# Bruk av modulatorer i Norge

- Ca. 50 pasienter står på enten Orkambi eller Kalydeco.
- Aktuelle pasienter for
  - Symkevi
  - Kalydeco utvidet
  - Trippelkombinasjon av medikamenter
    - Nylig utprøvede og lovende medikamenter. Ikke markedsføringstillatelse ennå.



# Orkambi voksne

- Oppstart september 2016
- De fleste opplever obstruksjon
- Alvorligst hos de med lav lungefunksjon
- Obstruksjon kommer raskt, bedring etter opphør er mer gradvis
- Motiverte pasienter som holder ut lenge før de evt. slutter, viktig med hyppig kontroll
- Ny strategi:
  - Optimalisert behandling før oppstart (innleggelse kan være nødvendig)
  - Oppstart med halv dose
- Viktig å etablere klinisk erfaring for optimalisert bruk
- Obs interaksjoner med annen behandling



# Orkambi barn

- 12-18 år
  - Tåles bra
- Bivirkninger
  - Hodepine
- Effekt
  - Mindre infeksjoner.
  - Mindre slim
  - Vektøkning 4 kg, BMI 18->19.
  - FEV1. Høye i utgangspunktet- liten endring
  - Svetteklor: reduksjon med 0-35 mmol





# Orkambi langtidseffekt

- Behandling kan ha som langtidseffekt redusert reduksjon i lungesykdommen og lengre og bedre liv

Konstan MW, McKone EF, Moss RB et al. Lancet Respir Med. 2017;5(2):107-118.





**symdeko**<sup>®</sup>  
(tezacaftor/ivacaftor  
and ivacaftor)  
100 mg/150 mg and 150 mg tablets



# Symdeko®

- **November 1, 2018**

- Vertex announces that the European Commission granted Marketing Authorization for SYMKEVI® (tezacaftor/ivacaftor) in a combination regimen with ivacaftor for the treatment of people with cystic fibrosis aged 12 and older who either have two copies of the *F508del* mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene, or one copy of the *F508del* mutation and a copy of one of 14 mutations that result in residual *CFTR* activity: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, and 3849+10kbC→T.*



# Symdeco®

- Effekt sammenlignbar med Orkambi
- Gunstig bivirkningsprofil
- Mindre interaksjoner med annen behandling enn Orkambi

Taylor-Cousar JL et al. N Engl J Med 2017;377:2013-2023.



# Utfordringer i CFTR modulatorer æra

- Hvorledes utvikle CFTR modulatorer i en begrenset pasientpopulasjon
- Hvorledes vurdere effekt i svært sjeldne mutasjoner?
- Er CFTR-mutasjonene (genotype) tilstrekkelig kriterium for å forskrive CFTR modulatorer?
- Når skal man starte medikamentell behandling hos barn?
- Hva er den optimale medikamentkombinasjon?

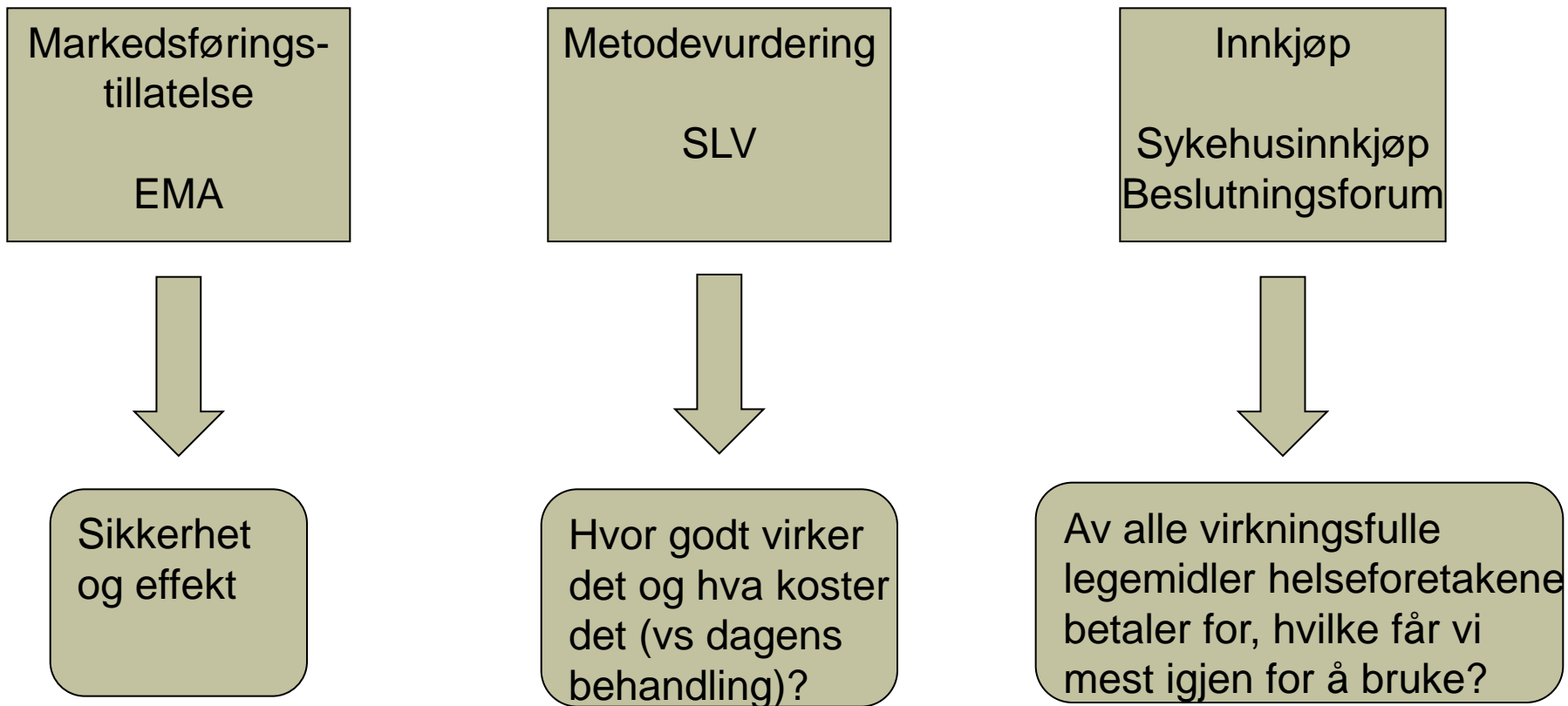


# Utfordringer med ny behandling ved mange sjeldne medfødte diagnoser

- Behandlingsprotokoll
- Likeverdige tilbud
- Livslang behandling?
- Langtidsvirkninger
- Langtidsbivirkninger
- Interaksjoner med annen behandling
- Pris/kostnadsdekning
- Tilgjengelighet



# Metodevurdering og offentlig finansiering



# Takk for oppmerksomheten

