

# **Behandlingsprotokoll Kaftrio + Kalydeco**

## **Norsk senter for Cystisk Fibrose**

Denne behandlingsprotokollen er kortfattet og bakgrunnsinformasjon vedrørende Cystisk Fibrose og medikamentet er utelatt. Det vises til produktinformasjon fra Vertex pharmaceuticals, felleskatalogen og Kaftriostudiene vedr. spesifikke medikamentelle interaksjoner, forsiktighetsregler og bivirkninger etc.

Denne behandlingsprotokollen er basert på produktinformasjon fra Vertex (1), og studiene på Kaftrio (2,3,4) som er vurdert av EMA (5) og felleskatalogteksten (6). Protokollen er delvis basert på den danske behandlingsprotokollen.

- (1) <https://www.vrtxpharma.co.uk/>
- (2) Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
- (3) 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, The Lancet, Volume 394, Issue 10212, 2019, Pages 1940-1948, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).
- (4) A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jun 15;203(12):1522-1532. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202102-0509OC>
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
- (6) <https://www.felleskatalogen.no/medisin/kaftrio-vertex-pharmaceuticals-683233>

*Egil Bakkeheim*

Seksjonsleder og overlege, Norsk senter for Cystisk Fibrose

### **Endringer siden versjon 11:**

- Forskrivningsinformasjon for barn < 30 kg er tatt med (s 2)
- Aktuelle blodprøver etter 1 mnd og de som bør tas etter 3 mnd er oppdatert (s 6)
- Screening av psykisk helse skal gjøres 6 mnd etter oppstart og deretter ved årskontroll (s 6)

## **Indikasjon for behandling med Kaftrio + Kalydeco**

### *Inklusjon:*

- Cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 6$  år som har minst en mutasjon med F508del

### *Eksklusjon:*

- Organtransplantasjon
- Pasienter med kjent alvorlig non-adherence
- Behandling av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) anbefales ikke. Til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, bør bruk kun vurderes når det er et klart medisinsk behov og fordelene er det forventes å oppveie risikoen. Hvis det brukes, bør det brukes med forsiktighet ved redusert dose (se pakningsvedlegget). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) bør ikke behandles med Kaftrio + Kalydeco
- Graviditet: Som en forholdsregel bør bruk under graviditet unngås, pga. lite datagrunnlag.
- Amming: Utskillelse i morsmelk er ikke undersøkt. Ved amming må hensynet til barnet veies mot fordelene for mor ved å stå på behandling med KAFTRIO + KALYDECO.
- Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttfasen (alvorlig nyreinsuffisiens (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min))

### **Resept må skrives på to ulike pakninger: (se doseringsanbefalinger på side 8)**

Kaftrio: Film-drasjerte tabletter som inneholder 75 mg ivakaftor, 50 mg tezakaftor og 100 mg elexacaftor. For barn  $< 30$  kg to tabletter, hver med ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg dersom man ikke kan svelge de førstnevnte tablettene.

Kalydeco: Film-drasjerte tabletter: hver tablett inneholder 75 eller 150 mg ivakaftor (kun 28 stk. pakning er refundert)

Forskrivning som er refundert på H-resept: 28 dager, med Reit II (3 mnd forbruk per resept)

## **Behandlingsmål**

*Det forventes at pasientene får:*

1. Stigning i FEV1
2. Fall i svetteklorid (direkte kloridmåling)
3. Stabilisering ev. stigning av vekt
4. Færre innleggelsesdager
5. Færre antibiotika-kurer og/eller mindre intensive kurer
6. Stigning i CFQR-respiratory domain
7. Bedre score på mental helse

*Behandlingsevaluering etter 3 og 6 måneder*

- A. Punkt 1 bør oppfylles hos alle, men effekt på FEV1 kan være vanskelig å vise hos de med svært god lungefunksjon eller svært lav lungefunksjon
- B. Oppfylles ikke punkt 1, bør man gjennomgå adherence (vurdere å kontrollere svetteklorid), og i tillegg bør tre av punktene 2-7 oppfylles for at behandling fortsettes

Oppfylles ikke punkt B skal pasienten diskuteres med en annen lege som har kompetanse på cystisk fibrose. NSCF kan bistå med råd.

## **Indikasjoner for opphør av behandling**

- Alvorlige bivirkninger
- Organtransplantasjon
- Ønske om graviditet. Dette er en relativ kontraindikasjon og må diskuteres med leger som har erfaring med graviditet ved CF
- Non-compliance – både i forhold til behandling og fremmøte til kontroller
- Ved manglende effekt jf. ovenstående behandlingsmål skal seponering av medikamentet vurderes

Hvis behandling stoppes, monitoreres målene fortsatt med henblikk på vurdering av eventuell forverring etter seponering.

## ***Erfaringer samt tips og råd ved oppstart med Kaftrio + Kalydeco***

De fleste pasienter kan få utskrevet resept og starte hjemme etter at sjekklisten (side 7) er gjennomgått. Noen pasienter f.eks. med lav lungefunksjon, spesielle komplikasjoner eller som har relative kontraindikasjoner (lever- og nyresykdom) bør vurderes innlagt. Man skal ikke starte behandling rett før helg eller ferier uten at det er CF-kompetent lege tilgjengelig. Der man forventer bivirkninger kan det være lurt å dosere opp over noen dager. Se god oversikt i Felleskatalogen over vanlige bivirkninger.

Vanlige effekter: Vi vet fra studier og erfaringer fra andre land at effekten av Kaftrio + Kalydeco er overraskende bra.

Mange voksne med CF opplever betydelig bedre helse, bedre lungefunksjon (FEV1) og mer overskudd i hverdagen.

Andre effekter er færre antibiotika-kurer og/eller mindre intensive kurer, færre innleggelsesdager.

Man ser stabilisering av vekt, eventuelt økning i vekt og det kan bli behov for endring av enzymdoser og kost.

Fall i svetteklorid til under diagnostisk grense på 60 mmol/ml er vanlig.

Alle merker ikke like stor effekt.

Dette kan gjelde barn med CF og personer med CF som i utgangspunktet har en svært god lungefunksjon og god helse.

Effekten på FEV1 kan være vanskelig å vise hos de med svært god lungefunksjon eller svært lav lungefunksjon. De vil likevel kunne ha god effekt av behandlingen og kunne holde seg friskere.

Effekt på klorkanalnivå kan være en markør for effekt og endring i svetteklorid vil da være viktig å vise hvis lungefunksjon ikke endrer seg.

**Bivirkninger: Noen vil kunne få bivirkninger og det er derfor viktig med tett oppfølging, særlig i starten.**

Magesmerter: Pasienter har fått uforklarlige sterke magesmerter i forbindelse med oppstart av Kaftrio + Kalydeco. Det er sannsynligvis relatert til tarmen og det anbefales derfor behandling med Movicol ved oppstart av Kaftrio + Kalydeco (se sjekklisten). Obs DIOS som alternativ til obstipasjon.

Psykososiale bivirkninger: Selv om de fleste opplever at de har fått bedre helse og livskvalitet, er det også noen av de voksne pasientene som opplever at livet har blitt tøft til tross for bedre helse. Noen kan oppleve sorg over tapte år med dårlig helse. Enkelte kan slite med angst og depresjon. Pasienten bør enkelt kunne henvende seg til helsepersonell (f.eks. CF-sykepleier eller psykososialt team) etter oppstart.

Lunger: Noen pasienter kan få økte lungesyntomer og slimmengde en periode etter oppstart og fysioterapeut med spesialkompetanse på CF bør være tilgjengelig for råd og ev behandling.

Utslett: Ungdom og unge voksne kan få plagsomt utslett/kviser. Dette er ofte forbigående og kan behandles med akne-midler.

Hodpine: Dette er en vanlig bivirkning som vanligvis er forbigående og kan behandles med f.eks. paracetamol eller ibuprofen.

## Pasienten skal fortsette med forebyggende behandling

Det er veldig viktig at pasientene fortsetter med forebyggende behandling. Etter hvert som pasienten merker effektene av behandling med Kaftrio + Kalydeco vil det som regel bli færre symptomer og mindre opplevd nytte av forebyggende behandling.

Det er per nå ikke grunnlag for å anbefale å avslutte forebyggende behandling, men det vil komme studier på det etter hvert. Man må fortsette å gjøre lungedrenasje som innlært i gjennomgang med fysioterapeut og ha gode rutiner for å kjenne etter om det er slim i lungene og fjerne det ved behov.

Overvåking av mikrobiologi i luftveiene er fortsatt noe av det viktigste vi gjør innen CF-omsorg. Slimprøver bør leveres like hyppig som før. Man kan måtte gjøre bruk av inhalasjoner (hypertont NaCl) for å få opp slim. Hos barn ev. larynkssug.

## Pasienter som skal byttes over fra behandling med Kalydeco eller Orkambi

### Bytte fra Kalydeco til Kaftrio + Kalydeco: (F508del/G551D)

Dette gjelder pasienter med en mutasjon F508del og en mutasjon med G551D. Pasientene kan settes rett over på Kaftrio + Kalydeco 12 timer etter siste dose med Kalydeco

### Bytte fra Orkambi til Kaftrio + Kalydeco: (Homozygot F508del)

Dette gjelder pasienter med to mutasjoner F508del (homozygote). Pasientene kan settes rett over på Kaftrio + Kalydeco 12 timer etter siste dose med Orkambi. Det kan ta inntil to uker før Orkambi er «vasket ut» slik at en bør være tilbakeholden med å sette inn medikamenter som har interaksjoner med Orkambi de første to ukene.

## **Skjematisk protokoll for oppstart og oppfølging ved behandling med Kaftrio + Kalydeco**

Tidspunkt	Tiltak
Før og ved oppstart	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Positiv gentest som bekrefter indikasjon</li> <li>- Klinisk undersøkelse</li> <li>- Kartlegge symptomer, innleggelser, antibiotikabruk siste 12 (24) mnd.</li> <li>- HRQoL (CFQ-R) spørreskjema (OUS og HUS har scoringsverktøy)</li> <li>- Mental helse screeningskjema (GAD-7 og PHQ-9) <a href="https://ehandboken.ous-hf.no/document/143162">https://ehandboken.ous-hf.no/document/143162</a></li> <li>- Ekspektoratprøve: bakt, sopp, mykobakterier</li> <li>- Høyde, vekt, BMI</li> <li>- EKG baseline (hvis ikke tatt siste år hos barn, siste 5 år hos voksne).</li> <li>- Blodtrykk målt (siste 3 år hos voksne)</li> <li>- Spirometri</li> <li>- Ny svettetest dersom det ikke er gjort adekvat direkte-klorid måling tidligere (ved tvil kontakt Norsk CF-register)</li> <li>- Års-blodprøver inkl. ASAT, ALAT, Bilirubin, CK, kreatinin, albumin, fastende blodsukker, HbA1c</li> <li>- Vurdere gjentatt billeddiagnostikk (HRCT thorax og UL lever (ved kjent leversykdom) siste 24 mnd.)</li> <li>- Optimalisering av medikamentell behandling inklusive anbefaling om bruk av Movicol før og etter oppstart. Se sjekklister.</li> <li>- Sjekke kunnskap om medikamentell behandling/fysioterapiøvelser</li> <li>- Sjekke ev. interaksjoner (inkl. helsekostpreparater)</li> <li>- Oftalmologisk undersøkelse hos barn mht til katarakt</li> <li>- Multiple-Breath washout: MBW-LCI (ønskelig hos barn og ungdom)</li> <li>- Utstede resept med 1 mnd varighet (Reit II)</li> </ul>
Første år	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blodprøver ca 1 mnd etter oppstart: CK, Kreatinin, ASAT, ALAT, Bilirubin, (GT)</li> <li>- Blodprøver ca 3 mnd etter oppstart: CK, Kreatinin, ASAT, ALAT, Bilirubin, (GT), vitamin A, D og E. Prøvene må ikke tas fastende, men kosttilskudd bør unngås før prøvetaking (DEKAS Plus etc). Leverprøver bør gjentas hver 3 mnd første året.</li> <li>- Legekonsultasjon senest etter 3 mnd., deretter minst hver 3. mnd.</li> <li>- Ny svettetest (direkte kloridmåling) innen 2 år etter oppstart</li> <li>- Høyde, vekt, BMI</li> <li>- HRQoL (CFQ-R) spørreskjema skal tas 6 mnd. etter oppstart og deretter ved årskontroll</li> <li>- Mental helse screeningskjema (GAD-7 og PHQ-9) skal tas 6 mnd. etter oppstart og deretter ved årskontroll</li> <li>- Spirometri ved hver konsultasjon</li> <li>- Ekspektoratprøver ved hver konsultasjon</li> <li>- Kartlegge antibiotikabruk og innleggelser ved hver konsultasjon</li> <li>- Gjennomgang av medikamentliste, vurdere compliance</li> <li>- Sjekke ev. interaksjoner (inkl. helsekostpreparater)</li> <li>- Resept med varighet til neste konsultasjon</li> <li>- Oftalmologisk oppfølgingsundersøkelse hos pediatriske pasienter</li> <li>- Behandlingsevaluering etter 3 og 6 mnd.</li> <li>- Multiple-Breath washout: MBW-LCI (hvis tatt ved oppstart)</li> </ul>
Senere	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ordinært årlig oppfølgingsregime (årskontroller) inkl. årlige leverprøver</li> <li>- Vurder Oftalmologisk undersøkelse hos pediatriske pasienter</li> <li>- Resept med varighet til neste konsultasjon</li> <li>- HRCT thorax hvert 2. år</li> <li>- Vurdere behov for UL lever/abdomen</li> </ul>

***Sjekkliste i forbindelse med oppstart med Kaftrio+Kalydeco***

<b>Tiltak</b>	<b>Signatur</b>
Genetikk gjennomført bekrefter minst en mutasjon med F508del?	OK:
Ingen kontraindikasjoner (lever, nyre)? Se felleskatalogtekst	OK:
Foreligger nyere svettetest med direkte kloridmåling?	OK:
Kartlegge symptomer, innleggelser, antibiotikabruk.	OK:
Høyde, vekt, BMI kartlagt?	OK:
Blodprøver tatt (se siste årskontroll)?	OK:
EKG tatt? (Hos barn bør det være tatt ila siste år, hos voksne siste 5 år)	OK:
Blodtrykk målt? (Hos voksne er det tilstrekkelig at det er målt siste 3 år)	OK:
HRCT thorax siste 24 mnd?	OK:
UL lever siste 24 mnd (ved kjent leversykdom)?	OK:
Dosejustering ved leversykdom?	OK:
Anbefale bruk av Movicol 2 poser x 2 (1-2 poser x 2 < 18 år) 3 dager før og inntil 3 mnd etter oppstart. Dose justeres etter effekt.(Bristolskala)	OK:
Aktuell Spirometri? (MBW?)	OK:
Nylig (siste år) gjennomført screening for HRQoL og mental helse?	OK:
MBW (barn og ungdom-OUS og HUS)?	OK:
Medikamentelle interaksjoner? (Grapefrukt)	OK:
Opplyst om forsiktighet med helsekost/urter/unngå grapefrukt?	OK:
Pasienten har fått beskjed om å ta tablettene med fet mat?	OK:
Repetert informasjon om medikamentell behandling og slimmobilisering?	OK:
Optimalisert medikamentell behandling?	OK:
Oftalmologisk undersøkelse (pediatriske pasienter)?	OK:
Opplyse kvinner om økt fertilitet og behov for prevensjon?	OK:
Utstede resept med 1mnd varighet (Reit II)?	OK:

## **Doseringsanbefaling**

Voksne og pediatriske pasienter fra 6 års alder skal doseres i henhold til tabell 1.

**Tabell 1: Doseringsanbefaling for pasienter fra 6 års alder**

<b>Alder</b>	<b>Morgendose</b>	<b>Kveldsdose</b>
6 til < 12 år som veier < 30 kg	To tabletter, hver med ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg	Én tablett med ivakaftor 75 mg
6 til < 12 år som veier ≥ 30 kg	To tabletter, hver med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	Én tablett med ivakaftor 150 mg
≥ 12 år	To tabletter, hver med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	Én tablett med ivakaftor 150 mg

Morgen- og kveldsdosen skal tas med ca. 12 timers mellomrom, sammen med fettholdig mat. (Dette kan du lese mer om [her](#))

### Glemt dose

Dersom det er gått 6 timer eller mindre fra morgen- eller kveldsdosen ble glemt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig og deretter fortsette med opprinnelig doseringsplan.

Dersom det er gått mer enn 6 timer fra:

- morgendosen ble glemt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig, og ikke ta kveldsdosen. Neste fastsatte morgendose skal tas til vanlig tid.
- kveldsdosen ble glemt, skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Neste fastsatte morgendose skal tas til vanlig tid.

Morgen- og kveldsdosen skal ikke tas på samme tid.



## ***Utdrag om interaksjoner og nedsatt leverfunksjon***

For detaljert informasjon om interaksjoner og behandling ved leversykdom se:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_no.pdf)

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin, verapamil) eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin), bør dosen reduseres som i tabell 2

**Tabell 2: Doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av moderate og sterke CYP3A-hemmere**

Moderate CYP3A-hemmere

Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4*
Morgendose	To IVA/TEZ/ELX-tabletter	Én IVA-tablett	To IVA/TEZ/ELX-tabletter
Kvelds-dose <sup>^</sup>		Ingen dose	Én IVA-tablett

\* Fortsett dosering med to IVA/TEZ/ELX-tabletter og én IVA-tablett annenhver dag.

<sup>^</sup> Kveldsdosen av IVA-tabletten skal ikke tas.

Sterke CYP3A-hemmere

Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4#
Morgendose	To IVA/TEZ/ELX-tabletter	Ingen dose	Ingen dose
Kvelds-dose <sup>^</sup>		Ingen dose	To IVA/TEZ/ELX-tabletter

# Fortsett dosering med to IVA/TEZ/ELX-tabletter to ganger i uken, med ca. 3 til 4 dagers mellomrom.

<sup>^</sup> Kveldsdosen av IVA-tabletten skal ikke tas.

## Nedsatt leverfunksjon

Behandling av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) er ikke anbefalt.

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal bruk av Kaftrio kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov og nytten forventes å oppveie risikoen. Dersom det brukes, skal det brukes med forsiktighet med en redusert dose (se tabell 3).

Det har ikke blitt utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med Kaftrio.

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon (se tabell 3)).

**Tabell 3: Anbefalinger for bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon**

Lett (Child-Pugh klasse A)	Moderat (Child-Pugh klasse B)*	Alvorlig (Child-Pugh klasse C)	
Morgen	Ingen dosejustering (to IVA/TEZ/ELX-tabletter)	Bruk ikke anbefalt*  Dersom det brukes: veksle mellom to IVA/TEZ/ELX-tabletter og én IVA/TEZ/ELX-tablett  annenhver dag	Bør ikke brukes
Kveld	Ingen dosejustering (én IVA-tablett)	Ingen IVA-tablett	Bør ikke brukes

\* Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal bruk av IVA/TEZ/ELX kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov, og nytten forventes å oppveie risikoen.