

## **Behandlingsprotokoll Kaftrio + Kalydeco for barn 2-5 år**

### **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 Kaftrio studiene vedr. spesifikke medikamentelle interaksjoner, forsiktighetsregler og bivirkninger etc.

Behandlingsprotokollen er basert på produktinformasjon fra Vertex (1), og studiene på Kaftrio (2-5) som er vurdert av EMA (6) og felleskatalogteksten (7). 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) Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):59-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC> PMID: 36921081.
- (6) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
- (7) <https://www.felleskatalogen.no/medisin/kaftrio-vertex-pharmaceuticals-683233>

*Egil Bakkeheim*

Seksjonsleder og overlege, Norsk senter for Cystisk Fibrose

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

### *Inklusjon:*

- Cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 2$  år som har minst en variant med F508del

### *Eksklusjon:*

- Organtransplantasjon
- Pasienter med kjent dårlig etterlevelse
- 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 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 Kafrio + 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)**

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

#### **Granulat**

*Barn 2- $<6$  år og 10- $<14$  kg:* 1 dosepose à ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/eleksakaftor 80 mg om morgenen og 1 dosepose ivakaftor 59,5 mg om kvelden. *Barn 2-6 år og  $\geq 14$  kg:* 1 dosepose à ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg om morgenen og 1 dosepose ivakaftor 75 mg om kvelden.

#### **Tabletter**

Barn  $>6$  år og  **$<30$  kg\***: Anbefalt dose er 2 tabletter à ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg om morgenen og 1 ivakaftortablett à 75 mg om kvelden.

\*Merk at høyeste dosering av doseposen ( $\geq 14$  kg) er ekvivalent med dosering tabletter  $< 30$ kg og at noen kan foretrekke tabletter selv om de er under 6 år.

## **Behandlingsmål**

*Det forventes at pasientene får:*

1. Fall i svetteklorid (direkte kloridmåling)
2. Stabilisering ev. stigning av vekt
3. Færre innleggelsesdager
4. Færre antibiotika-kurer og/eller mindre intensive kurer
5. Stabilisert MBW-N2 LCI (der det er mulig å følge LCI)

*Behandlingsevaluering etter 3 og 6 måneder*

- A. Punkt 1 bør oppfylles hos alle, men noen genkombinasjoner oppnår ikke fall i svetteklorid.
- B. Oppfylles ikke punkt 1, bør man gjennomgå etterlevelse og se om tilleggskriterier (2-5) er oppfylt.

Ved tvil om medikamentet gir positive effekter for pasienten bør man diskutere videre behandling med en annen lege med CF-kompetanse. NSCF kan bistå med råd.

## **Indikasjoner for opphør av behandling**

- Alvorlige bivirkninger
- Dårlig etterlevelse – både i forhold til behandling og fremmøte til kontroller
- Ved manglende effekt jf. ovenstående behandlingsmål skal seponering av medikamentet vurderes

Hvis behandlingen 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. 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 med CF opplever betydelig bedre helse, bedre lungefunksjon 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.

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 endret væskeskift i tarmen og det anbefales derfor å vurdere behandling med Movicol ved oppstart av Kaftrio + Kalydeco (se sjekklisten). Obs DIOS som alternativ til obstipasjon.

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: Urtikarielt utslett er ikke uvanlig og kan behandles med antihistaminer. Ev. seponering og langsom opptrapping.

Hodepine: Dette er en vanlig bivirkning som oftest er forbigående og kan behandles med f.eks. paracetamol eller ibuprofen. Hvis symptomene vedvarer må utredning for hodepine gjøres.

Lever: Økende transaminaser sees relativt hyppig. Seponering og langsom opptrapping kan være nødvendig hos noen.

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 som undersøker dette 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.

## Kaftriotokoll barn 2-5 år V7 30.5.24

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 brukes 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 hos barn 2-5 år**

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>- Ekspektoratprøve: bakt, sopp, mykobakterier</li> <li>- Høyde, vekt, BMI</li> <li>- EKG baseline</li> <li>- Blodtrykk målt</li> <li>- Spirometri (hvis de kan)</li> <li>- Ny svettetest, helst en ny ved 2 års alder dersom bare gjort ved nyfødtscreening</li> <li>- Elastase i avføring</li> <li>- Fecaltest (kalprotektin i avføring)</li> <li>- Års-blodprøver inkl. ASAT, ALAT, Bilirubin, CK, GT, kreatinin, albumin, serum til biobank (OUS)</li> <li>- HRCT thorax (kan gjøres i sedasjon (Dexdor®)) alternativt rtg.thorax hvis CT ikke mulig uten narkose</li> <li>- UL lever (dersom ikke gjort tidligere)</li> <li>- Optimalisering av medikamentell behandling inklusive vurdere anbefaling om bruk av Movicol før og etter oppstart. Se sjekkliste.</li> <li>- Sjekke kunnskap om medikamentell behandling/fysioterapiøvelser</li> <li>- Sjekke ev. interaksjoner (inkl. helsekostpreparater)</li> <li>- Oftalmologisk undersøkelse mht. til katarakt</li> <li>- Multiple-Breath Washout: MBW-LCI (hvis tilgjengelig og erfaring)</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: ASAT, ALAT, Bilirubin, CK, GT, kreatinin, albumin</li> <li>- Blodprøver ca. 3 mnd etter oppstart: ASAT, ALAT, Bilirubin, CK, GT, kreatinin, albumin, 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) helst innen 6 mnd etter oppstart. Ved tvil om effekt tas svettetest tidligere.</li> <li>- Høyde, vekt, BMI</li> <li>- Elastase i avføring</li> <li>- Fecaltest</li> <li>- Spirometri ved hver konsultasjon (hvis de kan)</li> <li>- Ekspektoratprøver ved hver konsultasjon</li> <li>- Kartlegge antibiotikabruk og innleggelser ved hver konsultasjon</li> <li>- Gjennomgang av medikamentliste, vurdere adherence</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 6 mnd.</li> <li>- Multiple-Breath Washout: MBW-LCI etter 1, 3, 6 og 12 mnd, der dette er tilgjengelig som ledd i vanlig oppfølging</li> </ul>
Senere	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ordinært årlig oppfølgingsregime (årskontroller) inkl. årlige leverprøver, serum til biobank (OUS)</li> <li>- Vurder årlig 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 hos barn 2-5 år**

<b>Tiltak</b>	<b>Signatur</b>
Genetikk gjennomført bekrefter minst en mutasjon med <i>F508del</i> ?	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?	OK:
HRCT thorax tatt før oppstart (ev rtg. thorax)	OK:
UL lever tatt minst en gang før oppstart	OK:
Dosejustering ved leversykdom?	OK:
Vurdere bruk av Movicol. Dose justeres etter effekt. (Bristolskala)	OK:
Aktuell Spirometri?	OK:
Avføring til elastase og fecaltest	OK:
MBW (hvis tilgjengelig) ?	OK:
Medikamentelle interaksjoner?	OK:
Opplyst om forsiktighet med helsekost/urter/unngå grapefrukt?	OK:
Pasienten har fått beskjed om å ta dosepulver med fet mat?	OK:
Repetert informasjon om medikamentell behandling og slimmobilisering?	OK:
Optimalisert medikamentell behandling?	OK:
Oftalmologisk undersøkelse ?	OK:
Opplyse om å ta kontakt ved mistenkte bivirkninger (utslett, lever, magesmerter)	OK:
Utstedt resept med 1mnd varighet (Reit II)?	OK:

## ***Doseringsanbefaling ved 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.

ELLER

- 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/no/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_no.pdf)