



UiO : Universitetet i Oslo

En ny æra i behandlingen av cystisk fibrose: CFTR-modulatorer som ledd i persontilpasset medisin

En litteraturstudie

Khang Truong

Medisinstudent, kull v17

Veiledere: Audun Os og Ole Henning Skjønberg

Forord

Jeg vil benytte anledningen til å takke mine veiledere, Audun Os og Ole Henning Skjønberg, som introduserte meg for et spennende fagområde. Deres tette oppfølging underveis med ukentlige møter, faglige innspill og tilbakemeldinger har vært til stor hjelp for prosjektoppgaven.

Abstract

Introduction: In Cystic Fibrosis (CF), a life limiting disease caused by Cystic Fibrosis Transmembran Regulator (CFTR) gene mutations, lung disease is the main contributor to morbidity and mortality. Over the past decades, treatment strategies such as pancreatic enzyme replacement therapy, mucus clearing techniques and antibiotics have improved prognosis substantially. Life expectancy in CF is now beyond 40 years of age. The introduction of causal CFTR modulator treatment, that corrects the underlying defects of the CFTR protein, is expected to improve CF patients' prognosis and life quality further. The objective of this literature review is to describe the clinical effects of these medicines.

Method: A systematic literature search was conducted using both Pubmed and Embase. Search terms used were ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor and phase 3. Identified studies had to meet these four inclusion criteria: 1) phase-3 study, 2) participants ≥ 50 , 3) intervention phase ≥ 4 weeks and 4) randomized and double-blinded.

Results: Twelve of the identified studies met the inclusion criteria. Their combined results show that CFTR modulators can reduce symptom burden, reduce incidence and severity of pulmonary exacerbations, improve lung function and increase BMI in a large proportion of CF patients.

Conclusions: CFTR modulator treatment has the potential of improving the prognosis and quality of life of CF patients substantially. Ongoing drug development is expected to provide causal treatment for more patients at a lower cost in the future. CFTR modulators give hope for patients with CF, and their future has never looked brighter!

Innhold

En ny æra i behandlingen av cystisk fibrose: CFTR-modulatorer som ledd i persontilpasset medisin	1
Forord	2
Abstract	2
Introduksjon	4
Screening	5
CFTR-funksjon.....	5
CFTR-mutasjoner	5
Forekomst av CF og fordeling av mutasjoner	7
Organisering av CF omsorg i Norge	7
CF-lungesykdom	8
Behandling av lungekomplikasjoner	10
Pankreas.....	11
Infertilitet.....	13
Andre organkomplikasjoner ved CF.	13
CFTR-modulatorer	14
Formål med litteraturstudien	15
Metode.....	16
Resultat:.....	17
Absolutt endring i FEV ₁	20
Absolutt endring i svetteklorid	21
Absolutt endring i BMI	22
Absolutt endring i livskvalitetsundersøkelse CFQ-R respiratory domain.....	22
Forekomst av pulmonale eksaserbasjoner	23
Forekomst av bivirkninger	24
Diskusjon.....	25
Kalydeco.....	25
Orkambi.....	26
Symkevi/Symdeko.....	27
Kaftrio/Trikafta.....	28
Konklusjon	30
Referanseliste	31

Introduksjon

Cystisk fibrose (CF) er den nedarvede genetiske sykdommen som hyppigst fører til død hos mennesker av europeisk avstamning [1]. Sykdommen følger en recessiv arvegang. Dette innebærer at man må arve mutert genmateriale fra begge foreldre for å utvikle sykdommen. Man regner med at cystisk fibrose forekommer hos 1 av 4000 nyfødte og at 1 av 30 er asymptotiske bærere av en CF-mutasjon [2].

CF er forårsaket av en mutasjon i cystisk fibrose transmembran regulator gen (CFTR-genet). Defekten påvirker klor-kanaler på overflaten av cellemembranen i eksokrine kjertler, som fører til endringer i utskillelsen av salt, og endringer i reabsorpsjonen av vann. Dette medfører redusert reabsorpsjon av salt inn i cellene i svettekjertlenes utførselsganger, og saltnivået i svetten er derfor forhøyet ved CF. Lavt saltinnhold i sekret gir opphav til et tykkere og mer viskøst slim som tetter igjen kjertler og utførselsganger i ulike organer som lunge, pankreas, lever, galleblære, mage-tarmkanalen, vas deferens, svettekjertler og bihuler. Selv om sykdommen er mest kjent for å påvirke lungene, er sykdommen altså en multiorgansykdom [3].

I 1935, da sykdommen først ble beskrevet, døde barn med CF få måneder etter fødselen. Årsaken til pasientenes tidlige død var underernæring på grunn av pankreasinsuffisiens [4]. Når disse pasientene fikk behandling med pankreasenzymmer og ble bedre ernært, levde de lenger. Etter hvert som CF-barna levde lenger, ble det klart at sykdomsbildet var svært komplekst, og at kroniske luftveisinfeksjoner i stor grad ville påvirke pasientenes liv. Den hyppigste dødsårsaken hos CF-pasienter i dag er respirasjonssvikt, som er en konsekvens av gjentatte luftveisinfeksjoner og ødelagt lungevev. De fleste barn med CF har symptomer fra lunger og luftveier allerede rett etter fødselen, med luftveisinfeksjoner og redusert vektøkning som de hyppigst forekommende symptomene [5, 6].

Fra sykdommen først ble beskrevet fram til i dag, har levealderen på CF-pasienter økt betraktelig. Sykdommen har gått fra å være en dødelig barnesykdom, med en median levealder på noen få måneder, til en sykdom med en median levealder på over 40 år i i-land [7]. Nå er det flere voksne enn barn med CF i Vest-Europa, og i 2025 regner man med at andelen voksne med CF vil ha økt med 75% [8]. Denne utviklingen har i stor grad blitt oppnådd ved hjelp av intensive øvelser for å fjerne slim fra lungene (lungedrenasje), behandling med medikamenter som gjør slimet i lungene mindre viskøst, antibiotika mot lungeinfeksjoner og tilførsel av pankreasenzymmer ved malabsorpsjon.

CFTR-genet, som årsak til CF, ble beskrevet i 1989 og danner grunnlaget for forståelsen av patofysiologien bak sykdommen [9]. Oppdagelsen og karakteriseringen av CFTR-genet har vært avgjørende for utviklingen av CFTR-modulatorer, en ny type behandling for CF-pasienter, de senere årene. Disse CFTR-modulatorene korrigerer de underliggende defektene i CFTR-proteinet og regnes dermed som årsakskorrigerende. Før disse medikamentene ble introdusert, har behandlingen av CF vært symptombasert og forebyggende. Fase 3-studier har vist at CFTR-modulatorene er svært effektive, noe som gir grunn til stor optimisme for fremtidig behandling av sykdommen.

Screening: Tidlig identifikasjon av CF har vist seg å være svært viktig for sykdomsforløpet, da behandling kan igangsettes på et tidlig tidspunkt. Et diagnosetidspunkt noen få uker etter fødselen kan allerede være sent med tanke på å forebygge skader og oppnå et optimalt sykdomsforløp, og dersom CF ikke blir diagnostisert ved fødselen, kan pasientene allerede da ha utviklet permanent skade i lunger og luftveier på diagnosetidspunktet [10]. Dette er bakgrunnen for at CF er tatt inn i nyfødtscreeningprogrammet i de fleste land med høy forekomst av sykdommen. I Norge ble dette innført i 2012 [11]. Den vanligste metoden brukt ved nyfødtscreening for CF er måling av immunreaktivt trypsinogen (IRT) i blodet. En positiv screeningtest må bekreftes med en svettetest og en CFTR-mutasjonsanalyse der de vanligste mutasjonstypene kan påvises. Forhøyet klor i svetten, > 60 mmol/l, eller påvisning av to sykdomsframkallende CFTR-mutasjoner, bekrefter sykdommen [12]. Etter at screeningen ble innført, har man fanget opp en gruppe pasienter med positiv IRT-test, men som bare har én eller ingen påvisbare CFTR-mutasjoner og en svettetest med klorverdier mellom 30-60 mmol/L. Disse barna har ikke sikker CF, men kan utvikle symptomer senere i livet og følges derfor opp videre [13].

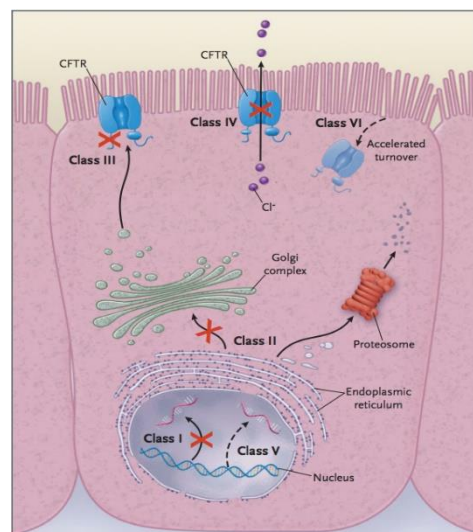
CFTR-funksjon: CFTR-genet koder for CFTR-protein som har som hovedfunksjonen å transportere klor ut gjennom den apikale cellemembranen i epitelceller. CFTR har også andre viktige funksjoner, som å regulere natriumtransport over cellemembranene, via kanalen ENaC, og sekresjon av bikarbonat (HCO_3^-). Natriumregulering er viktig for adekvat hydrering av epiteloverflaten og effektiv slimutskillelse, mens HCO_3^- er viktig for regulering av pH i luftveiene og mage-tarmkanalen, slik at immunsystemet og fordøyelsesenzymene kan fungere optimalt [14, 15].

CFTR-mutasjoner: Siden oppdagelsen av CFTR-genet har det blitt kartlagt mer enn 2000 ulike genmutasjoner [16], hvorav ikke alle er sykdomsgivende. Sykdomsgivende mutasjoner blir delt inn i grupper ut ifra hvordan de forstyrrer CFTR-proteinets syntese, funksjon og/eller

stabilitet. Klasse I-III mutasjoner karakteriseres som minimalt fungerende eller ikke-fungerende CFTR-protein (heretter kalt «minimal restfunksjon»). Klasse IV- og V-mutasjoner derimot gir CFTR-proteiner med delvis bevart funksjon (heretter kalt «residualfunksjon») [17].

For å utvikle CF sykdom må man ha en mutasjon i CFTR-genet både fra mor og far (dvs. mutasjoner i begge alleler). Man kan ha CF fordi man har arvet samme mutasjon fra begge foreldre (f.eks. F508del/F508del), eller man kan ha to forskjellige sykdomsgivende mutasjoner på hvert sitt allel. I førstnevnte tilfelle er man homozygot for en mutasjon, mens man i sistnevnte tilfelle er såkalt sammensatt (engelsk: compound) heterozygot for to forskjellige mutasjoner (f.eks. F508del/R117H). I sistnevnte tilfelle er det den «mildeste» mutasjonen som påvirker pasientens fenotype i størst grad (se nedenfor). CF-pasienter hvor begge allelene har mutasjoner med minimal restfunksjon utvikler ofte alvorlige fenotyper tidlig i livet. CF-pasienter med minst en residualfunksjon-mutasjon får gjerne symptomer senere og har ofte mindre alvorlige fenotyper [17]. Slike mildere genotyper er assosiert med intakt eksokrin pankreasfunksjon, lavere klornivå i svetten, ikke like rask nedgang i lungefunksjon, mindre luftveisinfeksjoner og sjeldnere utvikling av CF-relatert diabetes [10]. Hvorvidt CFTR-mutasjoner gir et CFTR-protein med residualfunksjon eller ikke er med andre ord prognostisk avgjørende [18].

Klasse I-mutasjon hindrer fullstendig transkripsjon av CFTR-genet gjennom prematurt stop-codon eller frameshift-mutasjoner. Klasse II-mutasjon fører til feil strukturering av CFTR-proteinet i endoplasmatisk retikulum. Det feilstrukturerte CFTR-proteinet er dysfunksjonelt og blir derfor degradert gjennom proteasomer. Ved klasse III-mutasjon er CFTR-kanaler til stede i cellemembranen, men en defekt i kanalåpningen gjør at de har nedsatt funksjon. In vitro studier har vist at det er mindre sannsynlighet for at kanalene er åpne for transport av ioner, og når de først er åpne, er åpningstiden kortere. Klasse IV-mutasjon fører til nedsatt ledning av ioner gjennom reseptoråpningen. Ved klasse V-mutasjon, fører splicing-defekter til redusert syntese av normalt CFTR-protein. CFTR-proteiner ved klasse VI-mutasjon har redusert stabilitet og har kortere halveringstid i cellemembranen [20]. Tilordningen av den enkelte CFTR-mutasjonen til en mutasjonsklasse er en forenkling av virkeligheten, da de fleste mutasjoner påvirker CFTR-



Figur 1: Mutasjonsklassenes defekt på CFTR-proteinet. Bildet er hentet fra «Cystic fibrosis» [19] og gjengitt med tillatelse.

proteinet på mer enn en måte. For eksempel regnes F508del som en klasse II-mutasjon, siden 97% av proteinene blir degradert i proteasomer. Ved denne mutasjonen når likevel 3% av proteinene cellemembranen, men viser da defekt i åpningen (klasse III-mutasjon) og/eller nedsatt stabilitet (klasse VI-mutasjon) [14].

Forekomst av CF og fordeling av mutasjoner: Selv om CF regnes som en sjelden genetisk sykdom, er det registrert over 70 000 CF-pasienter på verdensbasis. Sykdommen er hyppigst forekommende hos mennesker av europeisk avstamning, og insidensen er derfor høyest i Vest-Europa og i Nord-Amerika [21]. Insidensen varierer mellom verdensdeler, men også innad i en enkelt verdensdel kan variasjonen være stor fra land til land, tross geografisk nærhet. I Europa varierer insidensen mellom 1 per 1800 fødte i Slovakia til 1 per 25 000 fødte i Finland [22]. Insidensen i Skandinavia er på cirka 1 per 5000 [23]. I Asia er forekomst av sykdommen betydelig lavere. Japan er blant de landene med lavest insidens med 1 per 350 000 fødte [24].

Allelfrekvensen for mutasjonstypene varierer på samme måte som insidensen av sykdommen. Den hyppigst forekommende mutasjonstypen er F508del med en allelfrekvens på 60.27% i Europa. I Danmark har 95% av pasientene minst en F508del-mutasjon, mens i Norge er prevalensen rundt 85% og i Italia under 70%. Andre viktige mutasjonstyper, som det blir satt fokus på senere i teksten, er G551D og Arg117-His. Disse mutasjonene har en langt lavere allelfrekvensen på henholdsvis 1,37% og 1,04% [25].

Tabell 1: Allelfrekvensen for de 7 hyppigst forekommende CFTR-mutasjonene i Europa

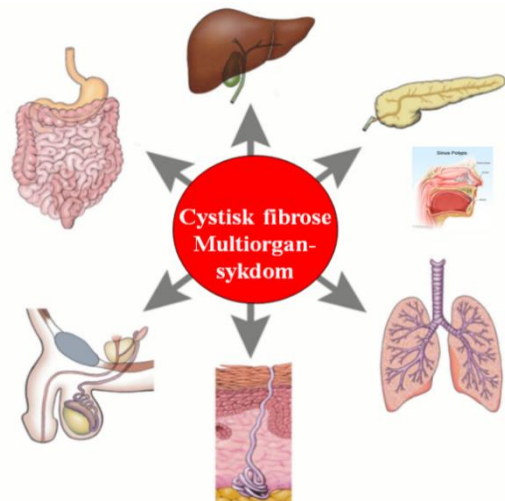
Mutasjonstype	Prosentandel
F508del	60.27
G542X	2.72
N1303K	2.12
G551D	1.37
W1282X	1.15
CFTRdele2,3	1.10
R117H	1.04

Tall hentet fra ECFSPR annual data report (year 2018)[25]

Organisering av CF-omsorg i Norge: I Norge følger man i stor grad europeiske retningslinjer (ECFS standards of care) i oppfølgingen av CF-pasienter. Disse anbefaler at CF-pasienter får regelmessig oppfølging ved et tverrfaglige og spesialisert senter med lege, sykepleier, fysioterapeut, klinisk ernæringsfysiolog, sosionom og psykolog [26]. I Norge er det to slike sentre, ett ved Haukeland sykehus og ett ved Oslo universitetssykehus Ullevål. Sistnevnte kalles

Norsk Senter for Cystisk Fibrose (NSCF) og er et nasjonalt kompetansesenter som har et overordnet ansvar for hele CF-populasjonen. Norge er et svært langstrakt land med lav befolkningstetthet, noe som gjør at en del pasienter gjennomfører de fleste kontrollene ved sine regionssykehus og kommer til et spesialisert CF-senter kun én gang årlig. Det er etablert et godt samarbeid mellom NSCF og regionssykehus i hele Norge. De fleste CF-pasienter har kontroll ved sykehus hver 6. uke til hver 3. måned avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad og stabilitet. Noen pasienter med svært mild sykdom har sjeldnere avtaler. Det gjennomføres en større gjennomgang årlig, som i Norge kalles «årskontroll», og som tilsvarer det man på engelsk kaller «annual assessment». I tillegg til spesialkompetanse innenfor de ovenfor nevnte faggruppene og spesialitetene, er det ved CF-omsorg også behov for tilgang til sykdomsspesifikk kompetanse innenfor en rekke andre fagområder som mikrobiologi, radiologi, gastroenterologi, transplantasjonsmedisin m.fl.

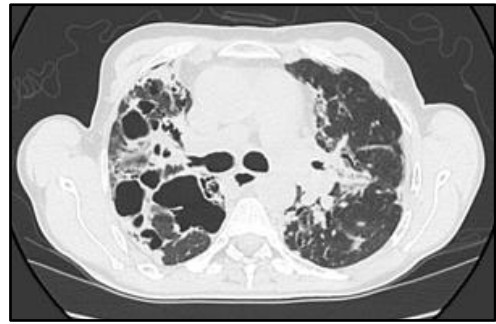
CF-lungesykdom: Lungerelaterte komplikasjoner er i dag hovedårsaken til sykkelighet og død hos CF-pasienter [27]. Fraværende eller redusert CFTR-funksjon i epitelcellene gir nedsatt transport av salt, og dermed vann, ut til luftveiene. Nedsatt hydrering av epiteloverflaten fører så til viskøst slim, i tillegg til at man får redusert mucociliær funksjon. Tykflytende slim og redusert mucociliær funksjon gjør det vanskelig for pasientene å kvitte seg med slimet fra luftveiene, og det oppstår derfor slimretensjon. Slimretensjonen i luftveiene gir gode vekstbetingelser for ulike mikrober med inflammasjon [28].



Figur 2: CF er en multiorgansykdom som gir affeksjon av lunge, pankreas, lever, galleblære, mage-tarmkanalen, vas deferens, svettekjertler og bihuler. Bildet er modifisert av Pål Finstad og gjengitt med tillatelse.

Dysfunksjon av CFTR-kanalen fører også til nedsatt utskillelse av HCO_3^- , som er viktig for regulering av pH i luftveiene. Det medfødte immunsystemet er avhengig av riktig pH-miljø for adekvat funksjon. Ved en pH-endring, vil effekten av antimikrobielle peptider reduseres, og det medfødte immunsystemet ved CF vil dermed ikke kunne bekjempe mikrober like effektivt [29, 30].

Kombinasjon av gode vekstbetingelser for mikrober og redusert funksjon av det medfødte immunsystemet, gir økt risiko for infeksjon og inflammasjon i lungene. Inflammasjonen fører til skade i bronkialveggen og utvikling av bronkiektasier (patologisk utvidede luftveier). Bronkiektasier gjør det igjen vanskeligere å fjerne slim og det oppstår en ond sirkel av bronkiektasier, slimretensjon og betennelse. Den repetitive eller vedvarende skaden medfører arrdannelse og kan med tiden føre til endestadium lungesykdom med respirasjonssvikt [31]. Ved CF kan det oppstå permanente lungeskader kort tid etter fødselen og CT-studier har vist at en tredjedel av barna har tegn til bronkiektasier allerede ved noen få måneders alder [32, 33].



Figur 3: CT-bilde av en 56 år gammel CF-pasient med uttalte endringer i spesielt høyre lunge, med dels varikøse bronkiektasier, sekretretensjon og fibroseutvikling. Bildet er gjengitt med tillatelse fra pasient.

De fleste CF-pasienter har flere episoder med lungeforverrelser, såkalte eksaserbasjoner, gjennom livet. Eksaserbasjonene kan presentere seg i form av økt hoste, slimproduksjon, takypne og dyspne. På sykehuset måles ofte nedsatt oksygenmetning og lungefunksjon, i tillegg til forhøyet CRP og leukocyt-antall [14]. I tillegg kan man se systemiske symptomer som feber, vektnedgang og fatigue hos pasientene [34]. Hver eksaserbasjon øker risikoen for permanent tap av lungefunksjon, og studier viser at i 25% av tilfellene er pasientene ute av stand til å gjenvinne 90% av deres tidligere FEV₁ [35]. FEV₁ er volumet man puster ut i løpet av det første sekundet ved kraftig utpust, etter å ha fylt lungene maksimalt. Sykdommer som affiserer lungene, inkludert CF, vil redusere FEV₁ ved at de bidrar til større luftveismotstand [36]. Det er en klar sammenheng mellom hyppigheten av eksaserbasjoner i lungene og permanent tap av lungefunksjon [3].

Det er mange ulike mikrober som forårsaker luftveisinfeksjoner hos CF-pasienter, og de fleste med CF blir kronisk kolonisert i nedre luftveier med én eller flere mikrober. En av de vanligste CF-mikrobene er *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Etter introduksjonen av inhalasjonsbehandling med antibiotika som kolistin og tobramycin, har behandlingen av PA infeksjoner ved CF bedret seg betraktelig. Spesielt tobramycin har ført til betydelig nedgang i prevalens av kronisk PA og er nå en del av standardbehandlingen ved CF [37]. I 2018 hadde 13,9% av barn og 29,1% av voksne CF-pasienter kronisk PA-infeksjon [25]. Andre patogene mikrober som er vanlige i CF-luftveier, er *Haemophilus influenzae* og *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Ved bronkiektasiutvikling oppstår brudd i epitelbarrieren, noe som svekker

immunforsvaret. Dette gjør pasientene mer utsatt for infeksjoner med gram-negative bakterier [38, 39]. Andre eksempler på gram-negative «CF-bakterier» er *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. og *Burkholderia cenocepacia*. Sistnevnte er assosiert med økt mortalitet [39], og kronisk kolonisering utgjør en kontraindikasjon mot lungetransplantasjon [40]. Disse gram-negative bakteriene finnes naturlig i miljøet og gir vanligvis ikke lungeinfeksjoner hos friske mennesker. Infeksjon med gram-negative bakterier krever ofte behandling med antibiotika intravenøst. En annen bakterieklasse som kan gi alvorlig lungeinfeksjon ved CF er ikke-tuberkuløse mykobakterier, som for eksempel *Mycobacterium abscessus*. Behandlingen av ikke-tuberkuløse mykobakterier er vanskelig grunnet uttalt antibiotikaresistens. Dette gjør det nødvendig å benytte omfattende regimer med antibiotikakombinasjoner over måneder til år. Tross dette lykkes man dessverre ofte ikke med å fjerne mykobakterier fra pasientenes lunger [41-43].

Behandling av lungekomplikasjoner: Dagens behandling av CF-lungeaffeksjon består hovedsakelig av forebyggende behandling og behandling av symptomer og komplikasjoner. Først og fremst er det viktig med forebyggende behandling for å unngå at lungeinfeksjoner oppstår. Forebyggende behandling utføres av pasientene hver dag, og går ut på å fjerne slim fra lungene ved hjelp av hosteteknikk og inhalasjonsmedikamenter som saltvann, DNase og bronkiedilatorer. Selv med slimmobiliserende behandling, vil man ikke kunne unngå lungeinfeksjoner helt. Når en infeksjon først har oppstått, er det viktig med tidlig antibiotikabehandling.

Ved slimfjerning benyttes hosteteknikk som består av to faser. Fase 1 starter med utpust etterfulgt av et lite host på slutten for å hente mobilisert slim. Fase 2 starter med innpust før det hostes for å transportere opp slimet. Enkelte har god nytte av spesielle innretninger som Flutter- eller PEP-maske for å holde luftveiene åpne ved utpust i forbindelse med slimmobilisering. Fysisk aktivitet kan med fordel inngå som en del av den slimmobiliserende behandlingen ved CF. Ved fysisk aktivitet vil man få økt respirasjonsfrekvens, og luftveiene vil dilateres som svar på det økte oksygenbehovet. Dette gjør det lettere å fjerne slimet fra de nedre luftveiene [44].

I den slimmobiliserende behandlingen inngår også inhalasjoner via forstøverapparat. Inhalasjon av saltvann benyttes til å fukte slimhinnene og tilføre slimet vann, mens DNase-inhalasjoner tilfører enzymer som bryter ned viskøst DNA (fra blant annet nøytrofile granulocytter) i slimet. Bronkodilatorer utvider bronkier og bronkioler slik at det er lettere å få opp slimet. Studier viser at bruken av saltvanns- og DNaseinhalasjon fører til færre eksaserbasjoner [45].

Bekjempelse av infeksjoner i luftveiene gjøres ved hjelp av antibiotika. Hvilke typer antibiotika som velges, er avhengig av bakterien(e) som forårsaker infeksjon, resistensmekanismer og pasientens toleranse. *Haemophilus influenzae* og *S. aureus* behandles gjerne med orale antibiotika. *Haemophilus influenzae* kan ofte behandles med amoksisillin, mens *S. aureus* kan behandles med dikloksacillin [46]. Behandlingen av PA infeksjon er avhengig av om det er snakk om en førstegangsinfeksjon eller en eksaserbasjon ved kronisk infeksjon. Ved en førstegangsinfeksjon, behandler man gjerne med tobramycin- eller kolistin-inhalasjoner i kombinasjon med ciprofloksacin peroralt over flere uker. Mer alvorlige infeksjoner med gram-negative bakterier, eller kronisk PA-infeksjon, må ofte behandles med antibiotika intravenøst i 14 dager [47]. I enkelte land blir orale antibiotika brukt forebyggende mot infeksjoner med *S. aureus* hos barn. Noen små studier indikerer at dette fører til færre sykehusinnleggelseser [13]. I Norge har det ikke vært tradisjon for denne typen forebyggende behandling. Bruken av antibiotika som profylakse er vist å redusere det mikrobielle mangfoldet i de nedre luftveiene, noe som igjen kan gi patogene mikrober som PA bedre vekstbetingelser [48]. Slik behandling er derfor omdiskutert. Andre bivirkninger av antibiotikabehandling kan være diare, soppurtvikling, nevrogen hørselstap (særlig ved gjentatt bruk av aminoglykosider), anafylaktisk reaksjon og økt resistensutvikling hos mikrobene [3, 49].

Ved luftveisinfeksjon rekrutteres nøytrofile granulocytter til luftveiene. Disse cellene skiller ut oksidanter og ulike proteaser som er mikrobedrepende, virker kjemotaktisk på andre immunceller og er viktige for remodelering av vevet. Neutrofil-elastase er en type protease som dreper PA ved å degradere et protein, kalt protein F, i bakteriens yttermembran. Ved kronisk infeksjon oppstår langvarig overaktivisering av immuncellene. Dette kan føre til skade av luftveiene gjennom blant annet vevstoksiske effekter av neutrofil-elastase, gi økt slimsekresjon og dermed virke mot sin hensikt [50]. Av denne grunn er det, særlig ved kronisk PA infeksjon, anbefalt å gi CF-pasienter antiinflammatorisk behandling. Som antiinflammatorisk behandling benyttes gjerne makrolid-antibiotikumet Azithromycin eller det ikke-steroid antiinflammatoriske midlet Ibuprofen i høy dose [51].

Pankreas: I 1938 startet Dorothe Andersen sin forskning på barn som døde etter en unormal vekstutvikling. Hun beskrev en dødelig malabsorpsjonssykdom forårsaket av pankreasinsuffisiens [52]. Dette var første gangen CF ble beskrevet som en sykdom. I pankreas ser man svært tidlig ødeleggelse av vevet. Årsaken til dette er at epitelcellene i pankreas- og galleveiene også blir affisert av CFTR-dysfunksjonen. Vannfattig sekret gjør at

utførselsgangene blir tettet igjen, og redusert ekskresjon av bikarbonat forårsaker for tidlig aktivering av vevsskadelig fordøyelsesenzymer [53].

Ved CF deles pasientene gjerne inn i to ulike fenotypiske grupper avhengig av deres eksokrine pankreasfunksjon. Inndelingen baserer seg på om pasientene trenger behandling med pankreasenzymer for normal vekst og helse eller ikke. De som trenger behandlingen kategoriseres som pankreasinsuffisiente (PI), mens de som ikke trenger behandling kategoriseres som pankreassuffisiente (PS). Pasienter med to mutasjoner fra de alvorlige mutasjonsgruppene I, II og III blir født med, eller utvikler svært tidlig, pankreasinsuffisiens. Ved pankreasaffeksjonen er det god overenstemmelse mellom genotype og fenotype. Hele 85% av CF-pasientene er PI før 1-årsalderen. CF-pasienter med to mutasjoner fra de mildere mutasjonsgruppene IV og V, eller sammensatt-heterozygote med en alvorlig og en mild mutasjon, er ofte PS [54]. Pankreassuffisiente pasienter har bedre lungefunksjon og lever lenger enn de med PI [55]. Likevel er det viktig å påpeke at PS pasienter ikke har helt normal pankreasfunksjon og kan utvikle PI senere i livet. Det er derfor viktig med tett oppfølging av disse pasientene, og målinger av fekal elastase-1 i avføring bør gjennomføres ved klinisk mistanke om pankreassvikt også senere i livet [53].

Pankreasvevet består av acinære kjertler, som produserer fordøyelsesenzymer, og endokrine kjertler, som produserer insulin. Ved CF påvirkes de acinære kjertlene først, og man får redusert utskillelse av fordøyelsesenzymer. Disse enzymene er helt essensielle for å få brutt ned næringsstoffer i mage-tarmkanalen, slik at næringsstoffene kan bli absorbert. Mangel på fordøyelsesenzymer kan vise seg i form av akutte symptomer som oppblåsthet, kvalme, ubehag i magen og fettdiare. Over tid vil malabsorpsjon føre til nedsatt vekt og vekst, samt mangelsykdommer, blant annet grunnet redusert absorpsjon av fettløselige vitaminer [53]. ti-34% av voksne pasienter med CF har osteoporose, og mangel på Vitamin D er en viktig bidragsyter til dette [56].

Diagnostikk av pankreasinsuffisiens kan gjøres ved påvisning av lav fekal elastase-1 og påvisning av fettdiare. Pasienter som er PI behandles med enzymerstatninger (PERT - Pancreas Enzyme Replacement Therapy), med tilførsel av fordøyelsesenzymer i form av kapsler ved måltidene [53]. CF-pasienter har en tendens til å gå i kaloriunderskudd som følge av nedsatt pankreasfunksjon, i tillegg til at de har en økt metabolsk rate sammenlignet med normalbefolkningen. Den økte metabolske raten kommer blant annet av økt bruk av respirasjonsmuskler og kronisk infeksjon. Ved CF må derfor pasientenes ernæringstilstand, diettens energitetthet, behovet for tilskudd av fettløselige vitaminer og behandling av eventuell

osteopeni vurderes regelmessig [26]. Pasientens ernæringstilstand, spesielt vekten, er viktig for å utvikle en god lungefunksjon. Studier viser at nedsatt lungefunksjon hos CF-pasienter i voksen alder er direkte korrelert til nedsatt vekt i de tidligere leveårene [57]. En BMI på 22 kg/m² hos kvinner og 23 kg/m² hos menn er anbefalt i europeisk standard og er assosiert med forbedret lungefunksjon [58].

De langerhanske cellene i endokrine pankreas er som oftest intakte i de første leveårene, men hos pasienter kategorisert som PI ser man at også disse cellene gradvis ødelegges etter seksårsalderen [59]. Dette fører til nedsatt produksjon og sekresjon av insulin. Som en konsekvens av dette utvikler omtrent 20% av ungdom og opptil 50% av voksne en CF-relatert diabetes mellitus [60]. PS-pasienter vil også kunne utvikle CF-relatert diabetes, men i mindre grad [61]. Etersom behandlingen av CF har blitt bedre og flere vil leve lenger med sykdommen, antar man at andelen pasienter med CF-relatert diabetes også vil øke i takt med dette. Insulin er anbefalt behandling ved CF-relatert diabetes. Optimalisert blodsukkerprofil er viktig for lungehelsen og for å forebygge mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. På grunn av lengre levetid, forventes slike komplikasjoner å kunne utgjøre et voksende problem [26] [62].

Infertilitet: Både menn og kvinner med CF har økt forekomst av infertilitet, men det er mennene som rammes hardest. Hele 97% av menn med CF er infertile, og mild CF påvises av og til i forbindelse med utredning for infertilitet [63]. Flertallet av menn med CF har mangel på vas deferens fra fødselen av. Vas deferens er en struktur som forbinder bitestikelen med sædblærene og er helt essensielle for å danne utløsningskanalen. Et mannlig kjønnsorgan uten vas deferens fører til et ejakulat uten sædceller (azoospermi). CF-menn med azoospermi kan bli fedre gjennom uthenting av sædceller og assistert befruktning [64]. Blant kvinner med CF, er anslagsvis 20% rammet av infertilitet. Fortykket slim i livmorhalsen og underernæring er faktorer som bidrar til dette [65].

Andre organkomplikasjoner ved CF: CF-leversykdom affiserer om lag 20% av CF-pasientene i Europa. Leversykdom er den tredje hyppigste CF-relaterte dødsårsaken og står for 3,4% av alle dødsfallene ved sykdommen [25]. CF-leversykdom er et vidt begrep, som omfatter alt fra fettlever til levercirrhose. Fibrose rundt levergangene kan progrediere til fokal cirrhose, som kan medføre utvikling av portal hypertensjon. Sistnevnte kan gi alvorlige komplikasjoner som ascites, gulsott, øsofagusvaricer og, i sjeldne tilfeller, leversvikt [66]. Pasienter som utvikler portal hypertensjon må derfor vurderes for levertransplantasjon [67]. Blant CF-pasienter har 2,2% levercirrhose med portal hypertensjon og 0,6% lever med levertransplantat [25].

Meconium ileus, som skyldes obstruksjon av tarmkanalen grunnet viskøst innhold, medfører uteblivelse av den første avføringen hos et nyfødt barn. Dette kan være det første tegnet på CF. Blokkering av tarmkanalen fører til utspilt mage og oppkast og kan gi alvorlige komplikasjoner som tarmslyng, tarmnekrose og perforasjon. Tjue prosent av nyfødte med CF har meconium ileus [68].

Tykt slim som blokkerer drenasjen av bihulene, øker risikoen for infeksjoner og kan medføre kronisk sinusitt. Ulike symptomer på kronisk sinusitt kan være trykksmerter i ansiktet, nasalstenose, rennende nese og nedsatt luktesans. Etter hvert kan polypper, som er slimhinneutvekster, utvikles. Kirurgisk korreksjon med åpning av drenasjeganger og polypfjerning er nødvendig hos en stor andel av CF-pasientene. CF-pasienter kan, grunnet disse plagene, ha nedsatt luktesans [69].

Nyresvikt ved CF er en komplikasjon som kan være multifaktorielt betinget. Dårlig regulert diabetes, intravenøs behandling med aminoglykosider og bruk av nefrotoksiske immunsuppresiva etter organtransplantasjon øker risikoen for nyresvikt hos CF-pasienter [3, 70].

CF er et multiorgansykdom som manifesterer seg på ulike måter fysisk, men det mange ikke tenker over, er hvordan sykdommen påvirker en pasient og deres familie psykososialt. Å leve med en alvorlig kronisk sykdom medfører mange bekymringer. Dette kan være bekymringer rundt fremtiden, hvordan sykdommen kommer til å utvikle seg, egne muligheter i livet, døden og skyldfølelse overfor familien. Som ved enhver sykdom vil en pasient med mange bekymringer, stress, depresjon og ensomhet ha en dårligere sykdomsprognose. Disse pasientene har lavere etterlevelse når det kommer til å følge behandlingsregimet og dårligere oppmøte hos behandler på sykehusene. Dette fører til økt frekvens av eksaserbasjoner, sykehusinnleggelse og nedsatt livskvalitet [71, 72]. Tilbud om regelmessige samtaler med en fagperson, hvor det blir satt tid til å snakke om psykologiske utfordringer i tillegg til den tradisjonelle medisinske behandlingen, er derfor viktig. Studier viser at pasientene ønsker mer åpenhet og samtaler rundt døden [73].

CFTR-modulatorer: Lenge har behandlingen av CF bestått av forebyggende behandling og behandling av symptomer og komplikasjoner. Identifiseringen av de ulike CFTR-mutasjonene som årsak til CF, samt mutasjonsklassene, har lagt grunnlaget for å forstå den underliggende årsaken til CF. CFTR-modulatorer ble første gang introdusert i 2012. Målet med disse medikamentene er å korrigere den underliggende defekten av CFTR-proteinet. Per januar 2021

er det fire ulike årsakskorrigerende medikamenter til bruk ved forskjellige CF genotyper på markedet. Man har gjennom disse medikamentene muligheten til å bevege seg fra en utelukkende symptomatisk og forebyggende behandlingsstrategi til en strategi som inkluderer korreksjon av underliggende årsak ved behandling av CF.

I 2012 ble ivacaftor introdusert på markedet (med Kalydeco som medikamentnavn), som den første CFTR-modulatoren. Ivacaftor er en såkalt CFTR-potensiator som forbedrer åpningen av CFTR-kanaler, som allerede foreligger i cellemembranen. Medikamentet er godkjent for bruk ved G551D-mutasjonen og åtte andre klasse III-mutasjoner. For den vanligste CFTR-mutasjonen, F508del, er ikke ivacaftor alene effektiv nok. Studier har vist at medikamenter som kombinerer potensiaturen ivacaftor med ett eller flere virkestoffer som korrigerer feil ved dannelsen og transport av CFTR protein i endoplasmatisk retikulum, såkalte CFTR-korrektorer, er effektive. CFTR-korrektorer, som for tiden er på markedet, er lumacaftor, tezacaftor og elexacaftor. I 2015 ble Orkambi introdusert til markedet som det første medikamentet som kombinerte en CFTR-korrektor, i form lumacaftor, med ivacaftor. Deretter har Symkevi (US: Symdeko), en kombinasjon av CFTR-korrektoren tezacaftor og potensiaturen ivacaftor, blitt introdusert. Senest i 2019 ble Trikafta, en kombinasjon av elexacaftor, tezacaftor og ivacaftor, godkjent i USA. Godkjenningen i Europa av det europeiske legemiddelverket (European Medicines Agency: EMA) fulgte i 2020. Denne trippelkombinasjonen av to CFTR-korrektorer og en CFTR-potensiator er godkjent for behandling av CF-pasienter som er F508del homozygote eller F508del sammensatt-heterozygote, hvor det andre allelet har en annen mutasjon som gir minimal eller ingen restfunksjon. Både Orkambi og Symkevi er godkjent for behandling av homozygot F508del, mens sistnevnte også har godkjenning for behandling ved CF forårsaket av sammensatt-heterozygot hvor F508del foreligger sammen med en mutasjon som innebærer residual CFTR funksjon.

Formålet med litteraturstudien: Introduksjonen av CFTR-modulatorer har gitt stor optimisme med tanke på behandlingen av CF og forventes å bedre prognosen for pasientpopulasjonen i vesentlig grad [74]. Med denne litteraturstudien ønsker jeg å undersøke nærmere hvor effektive disse medikamentene er, samt å kartlegge deres bivirkninger, ved hjelp av faglitteratur funnet i etablerte databaser. For å identifisere hvilke medikamenter som har gjennomgått fase 3-studier og blitt godkjent for behandling av pasienter, ble også hjemmesiden til Cystic Fibrosis Foundation (CFF: cff.org) og deres «drug development pipeline» benyttet. Dette gjorde at vi satt igjen med medikamentnavnene Kalydeco, Orkambi, Symdeko/Symkevi, Trikafta/Kaftrio, som til sammen omfatter virkestoffene ivacaftor,

lumacaftor, tezacaftor og elexacaftor. De overnevnte virkestoffene ble aktivt brukt i litteratursøket.

Metode

For å minimere risikoen for å gå glipp av viktige studier, valgte vi å gjøre et søk i både Pubmed (www.pubmed.gov) og Embase (www.embase.com). Søkeordene vi brukte var ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor, phase 3/ phase three/ phase III og tilhørende emneord foreslått av de forskjellige databasene (MeSH-ord på Pubmed og Emtree-ord på Embase). Søket på Embase ble ytterligere spesifisert ved å inkludere «cystic fibrosis» og «randomized trial» i søket. (Se tabell 2 for detaljert søkestrenger)

Tabell 2: Detaljerte søkestrenger benyttet i Pubmed og Embase

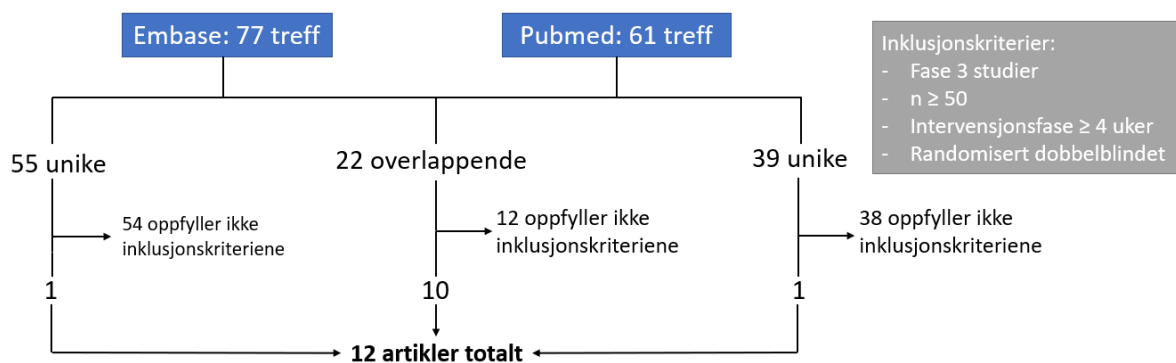
Database /dato for sistesøk	Søkestreng	Resultat
PubMed www.pubmed.gov 03.12.2020	("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "lumacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "elexacaftor" [Supplementary Concept] OR "tezacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR ivacaftor*[tiab] OR lumacaftor*[tiab] OR tezacaftor*[tiab] OR elexacaftor*[tiab]) AND (phase 3[tw] OR phase three[tw] OR phase III[tw])	61 treff
Embase Classic+Embase <1947 to 2020 December 02> www.embase.com 03.12.2020	1 exp ivacaftor/ (2293) 2 exp lumacaftor/ (1001) 3 exp tezacaftor/ (239) 4 exp elexacaftor/ (34) 5 exp ivacaftor plus lumacaftor/ or exp ivacaftor plus tezacaftor/ or exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ (820) 6 (ivacaftor* or lumacaftor* or tezacaftor* or elexacaftor*).tw,kw,ti,ab. (1830) 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (3099) 8 exp cystic fibrosis/ (76692) 9 cystic fibrosis.tw,kw,ti,ab. (70677) 10 8 or 9 (88655) 11 7 and 10 (2562) 12 limit 11 to (randomized controlled trial or phase 3 clinical trial) (166) 13 limit 11 to randomized controlled trial (87) 14 limit 11 to phase 3 clinical trial (111) 15 13 and 14 (32) 16 (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,tw,hw,kw. (130747) 17 11 and 16 (273) 18 14 or 17 (273) 19 Randomized Controlled Trial/ (639039) 20 exp Randomized Controlled Trials as Topic/ (192324) 21 19 or 20 (827718) 22 11 and 21 (193) 23 13 or 22 (193) 24 18 and 23 (77)	77 treff

Studiene måtte tilfredsstillte visse kvalitetskriterier for å bli inkludert i litteraturstudien. Disse kvalitetskriteriene var: 1) At det dreide seg om en fase-3 studie, 2) at antallet deltakere var over 50 ($n \geq 50$), 3) at intervensjonsfasen strakk seg over minst 4 uker (≥ 4 uker) og 4) at studien ble gjennomført både randomisert og dobbelblindet.

De primære fase 3-studiene for CFTR-modulatorene har hatt åpne (ikke-blindende) oppfølgingsstudier for undersøkelse av sikkerhet og effekt i barne- og voksenpopulasjonen [75-79]. Disse studiene var gjennomført på en måte som faller utenfor inklusjonskriteriene til denne litteraturstudien, og er derfor ikke inkludert i resultatene. Hovedfunnene i disse studiene er likevel kommentert i diskusjonsdelen.

Resultat

Søket i Embase ga 77 treff, mens søket i Pubmed ga 61 treff. Til sammen var det 22 artikler som overlappet mellom sidene. Av 77 artikler på Embase var 55 unike, og av 61 artikler på Pubmed var 39 unike. Etter å ha filtrert studiene manuelt etter inklusjonskriteriene, satt vi igjen med 12 artikler. Ti av disse var overlappende mellom databasene, mens én var unik for Pubmed og én var unik for Embase.



Figur 3: Søket i Embase ga 77 treff, mens søket i Pubmed ga 61 treff. 22 artikler overlappet mellom databasene. Av 77 artikler på Embase var 55 unike, og av 61 artikler på Pubmed var 39 unike. Etter å ha gjennomgått artiklene som oppfylte inklusjonskriteriene, var 10 av dem overlappende, og 1 av dem unike fra hver av databasene.

Etter en svært lovende fase 3-studie [80], ble ivacaftor-monoterapi, som den første CFTR-modulatoren og den første kausale behandling av CF, introdusert i 2012 med medikamentnavnet Kalydeco. Litteraturgjennomgangen avdekket tre studier som omhandler dette medikamentet. Ramsey et al. [80] inkluderte 84 personer fra 12-års alder, med minst en G551D-CFTR mutasjon, og intervensjonsfasen strakk seg over 48 uker. Moss et al. [81] inkluderte 69 personer fra 6-års alder, med en Arg117-His-CFTR mutasjon, og intervensjonsfasen strakk seg over 24 uker. Den siste studien av Borowitz et al. [82] inkluderte

213 personer, fra 6-års alder med minst én G551D-mutasjon, og intervensjonsfasen strakk over 48 uker.

Virkestoffkombinasjonen lumacaftor-ivacaftor ble først godkjent i 2015, med Orkambi som medikamentnavn, og var det første medikamentet hvor en CFTR-korrektor (lumacaftor) ble kombinert med en CFTR-potensiator (ivacaftor). To av artiklene som er identifisert gjennom litteraturgjennomgangen omhandler denne virkestoffkombinasjonen. Wainwright et al. [83] inkluderte 1108 personer fra 12-års alder, som var homozygote for F508del-mutasjonen. I studien ble kombinasjonen lumacaftor-ivacaftor (to grupper med forskjellig dose lumacaftor) sammenlignet med placebo. Den andre studien, Ratjen et al. [84], inkluderte 206 personer mellom 6 og 11 år som var homozygote for F508del-mutasjonen, og hadde en intervensjonsfase på 24 uker.

Virkestoffkombinasjonen tezacaftor-ivacaftor ble godkjent i 2018 med medikamentnavnet Symdeko i USA og Symkevi i Europa, og er det andre medikamentet som kombinerer en CFTR-potensiator (ivacaftor) med en CFTR-korrektor (tezacaftor). Litteraturgjennomgangen identifiserte fem artikler som omhandler denne virkestoffkombinasjonen. Rowe et al. [85] inkluderte 248 personer fra 12-års alder som var sammensatt-heterozygote for F508del-mutasjonen og én annen CFTR-mutasjon som medfører residualfunksjon. Pasientene fikk enten behandling med tezacaftor-ivacaftor, ivacaftor alene eller placebo, og resultatene ble presentert som et gjennomsnitt av målinger målt i uke 4 og uke 8. Taylor-Cousar et al. [86] inkluderte 510 personer fra 12-års alder, som var homozygote for F508del-mutasjonen, og intervensjonsfasen var 24 uker. Munck et al. [87] inkluderte 165 personer fra 12-års alder som var sammensatt-heterozygote for F508del-mutasjon og én CFTR-mutasjon som medførte minimal restfunksjon. Intervensjonsfase var 12 uker. Davies et al. [88], inkluderte 67 personer mellom 6 og 11 år som enten var homozygote for F508del-mutasjonen, eller sammensatt-heterozygote for F508del-mutasjonen og én CFTR-mutasjon som medførte residualfunksjon. Denne studien hadde en intervensjonsfase på 8 uker. Den siste studien av Schwartz et al. [89] inkluderte 97 personer fra 12-års alder som var homozygote for F508del-mutasjonen, og som hadde avsluttet behandling med Orkambi på grunn av alvorlige respiratoriske bivirkninger. Disse pasientene fikk behandling med tezacaftor-ivacaftor over en intervensjonsfase på 56 dager.

I 2019 ble medikamentet Trikafta/Kaftrio, en kombinasjon av elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, introdusert på markedet. Medikamentet er det eneste som kombinerer én CFTR-potensiator (ivacaftor) med to CFTR-korrektorer (elexacaftor og tezacaftor). To studier identifisert i

litteraturgjennomgangen omhandler denne trippelkombinasjonen. Heijerman et al. [90] inkluderte pasienter fra 12-års alder som var homozygote for F508del-mutasjonen. For denne pasientpopulasjonen var det allerede to medikamenter tilgjengelig på markedet i form av Orkambi og Symkevi/Symdeko. Derfor ble studien designet slik at pasientene først ble satt på tezacaftor-ivacaftor (Symkevi/Symdeko) i 4 uker, før de ble randomisert til å enten fortsette denne behandlingen eller til å få trippelkombinasjonen i de neste 4 ukene. Denne studien sammenligner dermed ikke effekten av trippelkombinasjonen mot placebo, men mot etablerte årsakskorrigerende behandling. Middleton et al. [91] publiserte en placebo-kontrollert studie av da pasienter hvor det ikke allerede forelå godkjent CFTR-modulatorbehandling. Denne studien med pasienter fra 12-års alder begrenset seg til de som var sammensatt-heterozygote for F508del-mutasjonen og én mutasjon med minimal restfunksjon. Intervensjonsfasen var på 24 uker.

Tabell 3: Liste over studiene som oppfylte inklusjonskriteriene

Studie	Formål	Alder og mutasjonstype	Antall personer	Intervensjon (uker)	Medikamenter
Ramsey et al. 2011 [80]	Undersøke effekt av IVA hos pasienter med minst en G551D-CFTR mutasjon	≥12 år. Minst en G551D-mutasjon	84	48	IVA vs. Placebo
Moss et al. 2015 [81]	Undersøke effekt av IVA hos pasienter med Arg117His-CFTR mutasjon	≥ 6 år. Arg117His-mutasjon	69	24	IVA vs. Placebo
Borowitz et al. 2016 [82]	Undersøke ernæringsstatusen hos pasienter med G551D-mutasjon etter behandling med IVA	≥ 6 år. Minst en G551D-mutasjon	213	48	IVA vs. Placebo
Wainwright et al. 2015 [83]	Undersøke effekt av LU-IVA hos pasienter homozygote for F508del-mutasjon	≥12 år. FF	1108	24	600 mg LU-IVA (x1) vs. 400 mg LU-IVA (x2) vs. Placebo
Ratjen et al. 2017 [84]	Undersøke effekt av LU-IVA hos pasienter homozygote for F508del-mutasjon mellom 6-11 år	6-11 år. FF	206	24	LU vs. Placebo
Rowe et al. 2017 [85]	Undersøke effekt av TEZ-IVA hos pasienter med én F508del-mutasjon og én CFTR-mutasjon som medfører residualfunksjon	≥ 12 år. F/RF	248	8	IVA vs. TEZ-IVA vs. Placebo
Taylor-Cousar et al. 2017 [86]	Undersøke effekt av TEZ-IVA hos pasienter homozygote for F508del-mutasjon	≥ 12 år. FF	510	24	TEZ-IVA vs. placebo
Munck et al. 2020 [87]	Undersøke effekt av TEZ-IVA hos pasienter med én F508-del og én CFTR-mutasjon som medfører minimal restfunksjon	≥ 12 år. F/MF	165	12	TEZ-IVA vs. Placebo

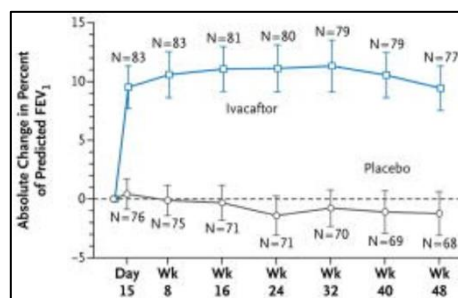
Davies et al. 2020 [88]	Undersøke effekt av TEZ-IVA hos 6-11 år gamle pasienter enten homozygote eller heterozygote for F508del	6-11 år. FF el. F/RF	67	8	TEZ-IVA vs. placebo
Schwartz et al. 2020 [89]	Undersøke bivirkningsprofilen av TEZ-IVA hos pasienter homozygote for F508del som måtte avslutte behandling av LU-IVA som følge av alvorlige respiratoriske symptomer	≥ 12 år. FF	97	56 dager	TEZ-IVA vs. placebo
Heijerman et al. 2019 [90]	Undersøke effekt av ELX-TEZ-IVA hos pasienter homozygot for F508del	≥ 12 år. FF	107	8 (4 uker + 4 uker)	TEZ-IVA + TEZ-IVA el. ELX-TEZ-IVA
Middelton et al. 2019 [91]	Undersøke effekt av ELX-TEZ-IVA hos pasienter heterozygot for F508del	≥ 12 år. F/MF	403	24	ELX-TEZ-IVA vs. Placebo

IVA = ivacaftor, LU = lumacaftor, TEZ = tezacaftor, ELX = elexacaftor, FF=homozygot for F508del, F/RF = Sammensatt-heterozygot for F508del-mutasjon med en CFTR-mutasjon som medfører residualfunksjon, F/MF = Sammensatt-heterozygot for F508del-mutasjon med én CFTR-mutasjon som medfører minimal restfunksjon. I tabellen er publikasjonene organisert kronologisk etter tidspunktet når første fase 3 studie ble publisert for virkestoffkombinasjonen og deretter er virkestoffkombinasjonene samlet i intern kronologisk rekkefølge.

Vi valgte å fokusere på de effektmålene som var hyppig forekommende i de fleste av studiene: absolutt endring i Forced Expiratory Volume 1 second (FEV₁), absolutt endring i svettekloridkonsentrasjon (Cl⁻), absolutt endring i kroppsmasseindeks (BMI), absolutt endring i respiratory domain undergruppen av livskvalitetsundersøkelsen (Cystic Fibrosis Questionnaire-revised instrument (CFQ-R)) og forekomst av pulmonale eksaserbasjoner. I tillegg ønsket vi å se på medikamentenes bivirkningsprofil ved å gjengi forekomst av bivirkninger, forekomst av alvorlige bivirkninger og hvor mange som måtte gå ut av studiene som følge av bivirkningene. Videre i resultatdelen presenteres derfor endringer i disse variablene og forekomsten av bivirkningene for å illustrere effekten medikamentene har på sykdommen.

Absolutt endring i FEV₁

Ivacaftor. Ramsey et al. [80] viste en signifikant økning i FEV₁ på 10,6 prosentpoeng etter 24 uker og 10,5 prosentpoeng etter 48 uker (se figur 4). Hos pasienter med Arg-117-His mutasjonen, viste Moss et al. [81] en signifikant økning i FEV₁ på 5 prosentpoeng hos pasienter over 18 år, men fant ikke signifikant økningen for populasjonen som helhet (økning på 2,1 prosentpoeng med P-verdi: 0,20) eller i yngre subpopulasjoner (reduksjon på -6,3 med P-verdi: 0,03).



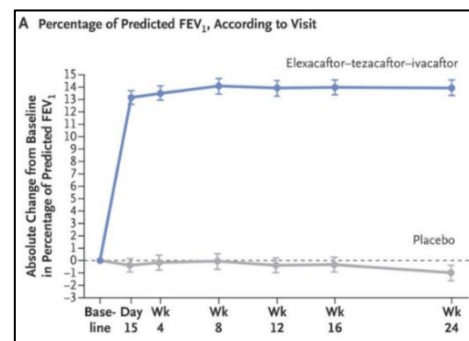
Figur 4: Absolutt endring i prosentpoeng i FEV₁ hos pasienter med minst en G511D-mutasjon behandlet med ivacaftor. Figur er hentet fra Ramsey et al. [80]

Borowitz et al. [82] inkluderte ikke FEV₁ som en målvariabel.

Lumacaftor-ivacaftor. Wainwright et al. [83] viste en signifikant økning i FEV₁ på 3,3 prosentpoeng for gruppen med lumacaftor 600 mg x 1, og 2,8 prosentpoeng for gruppen med lumacaftor 400 mg x 2. Ratjen et al. [84] viste en signifikant endring i FEV₁ på 2,4 prosentpoeng.

Tezacaftor-ivacaftor. Rowe et al. [85] viste en signifikant økning i FEV₁ på 6,8 prosentpoeng for virkestoffkombinasjonen tezacaftor-ivacaftor og 4,7 prosentpoeng for ivacaftor monoterapi. Taylor-Cousar et al. [86] viste en signifikant økning i FEV₁ på 4,7 prosentpoeng. Davies et al. [88] viste en signifikant økning i FEV₁ på 2,8 prosentpoeng. Schwartz et al. [89] viste en signifikant økning i FEV₁ på 2,7 prosentpoeng. Hos pasienter fra 12-års alder med én F508del-mutasjon og én CFTR-mutasjon med minimal restfunksjon, viste Munck et al. [87] en ikke-signifikant økning i FEV₁ på 1,2 prosentpoeng (P=0,12).

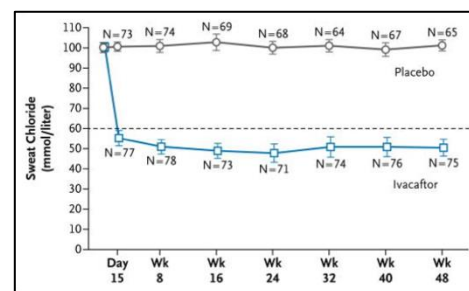
Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Heijerman et al. [90] viste en signifikant økning i FEV₁ på 10,0 prosentpoeng sammenlignet med virkestoffkombinasjonen tezacaftor-ivacaftor. Middleton et al. [91] viste en signifikant økning i FEV₁ på 13,8 prosentpoeng etter 4 uker og 14,3 prosentpoeng etter 24 uker, sammenlignet med placebo (se figur 5).



Figur 5: Absolutt endring i prosentpoeng i FEV₁ hos pasienter F/MF behandlet med ELX-TEZ-IVA. Figur er hentet fra Middleton et al. [91]

Absolutt endring i svetteklorid

Ivacaftor. Ramsey et al. [80] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -47,9 mmol per liter etter 24 uker og -48,1 mmol per liter etter 48 uker (se figur 6). Moss et al. [81] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -24,0 mmol per liter. Borowitz et al. [82] inkluderte ikke svetteklorid som en målvariabel.



Figur 6: Absolutt endring svetteklorid hos pasienter med minst en G511D-mutasjon behandlet med ivacaftor. Figur er hentet fra Ramsey et al. [80]

Lumacaftor-ivacaftor. Ratjen et al. [84] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -20,8 mmol per liter. Wainwright et al. [83] inkluderte ikke svetteklorid som en målvariabel.

Tezacaftor-ivacaftor. Rowe et al. [85] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -9,5 mmol per liter for virkestoffkombinasjonen tezacaftor-ivacaftor og -4,5 mmol per liter for ivacaftor

monoterapi. Taylor-Cousar et al. [86] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -10,1 mmol per liter. Munck et al. [87] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -3,5 mmol per liter. Davies et al. [88] viste en signifikant reduksjon på -12,3 mmol per liter. Schwartz et al. [89] inkluderte ikke svetteklorid som en målvariabel.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Heijerman et al. [90] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -45,1 mmol per liter sammenlignet med behandling med tezacaftor-ivacaftor. Middleton et al. [91] viste en signifikant reduksjon i svetteklorid på -41,2 mmol per liter etter 4 uker og -41,8 mmol per liter etter 24 uker, sammenlignet med placebo.

Absolutt endring i BMI

Ivacaftor. Borowitz et al. [82] viste en signifikant økning på 1 kg/m² etter 48 uker. Ramsey [80] hadde ikke BMI med som en målvariabel, men viste en signifikant vektøkning på 2,7 kg etter 48 uker. Moss et al. [81] viste en ikke-signifikant økning på 0,26 kg/m² (P-verdi: 0,78) etter 24 uker, hos pasienter fra 6-års alder som hadde en Arg117-His mutasjon.

Lumacaftor-ivacaftor. Wainwright et al. [83] viste en signifikant økning i BMI på 0,28 kg/m² hos de som fikk lumacaftor 600 mg x 1, og 0,24 kg/m² hos de som fikk lumacaftor 400 mg x 2 etter 24 uker. Hos barn mellom 6 og 11 år, homozygot for F508del, viste Ratjen et al. [84] en ikke-signifikant økning på 0,1 kg/m² (P-verdi: 0,25) etter 24 uker.

Tezacaftor-ivacaftor. Rowe et al. [85] og Taylor-Cousar et al. [86] viste en ikke-signifikant økning på henholdsvis 0,47 kg/m² (P-verdi ikke oppgitt) og 0,06 kg/m² (P-verdi: 0,41) etter henholdsvis 8 og 24 uker. Davies et al. [88] og Munck et al. [87] viste en ikke-signifikant reduksjon på henholdsvis -0,04 kg/m² (P-verdi: 0,43) og -0,08 kg/m² (P-verdi: 0,38) etter henholdsvis 8 og 12 uker. Schwartz et al. [89] inkluderte ikke BMI som en målvariabel.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Heijerman et al. [90] viste en signifikant økning i BMI på 0,60 kg/m² etter 4 uker, sammenlignet med tezacaftor-ivacaftor. Middleton et al. [91] viste en signifikant økning på 1,04 kg/m² etter 24 uker.

Absolutt endring i livskvalitetsundersøkelse CFQ-R respiratory domain

CFQ-R er et selvrapporterings skjema laget for CF-pasienter. Skjemaet tar for seg ni ulike livskvalitetsdomener og tre ulike symptomskalaer. En av symptomskalaene går på respirasjonen og kalles CFQ-R respiratory domain. En høyere poengskala i CFQ-R respiratory domain indikerer mindre grad av respiratoriske symptomer. Endringen i CFQ-R respiratory domain må være på minst 4 poeng for at det skal ha en klinisk relevans [92].

Ivacaftor. Ramsey et al. [80] viste en signifikant økning på 8,6 poeng. Moss et al. [81] viste en signifikant endring på 8,4 poeng. Borowitz et al. [82] inkluderte ikke CFQ-R som en målvariabel.

Lumacaftor-ivacaftor. Wainwright et al. [83] viste en statistisk (men ikke klinisk) signifikant økning på 3,1 poeng hos pasienter som fikk lumacaftor 600 mg x 1. Hos pasienter som fikk lumacaftor 400 mg x 2 fant man en ikke-signifikant økning på 2,2 poeng (P-verdi: 0,05). Ratjen et al. [84] viste en ikke-signifikant økning på 2,5 poeng (P-verdi: 0,06) hos de mellom 6 og 11 år.

Tezacaftor-ivacaftor. Rowe et al. [85] viste signifikante økninger på 11,1 poeng for virkestoffkombinasjonen tezacaftor-ivacaftor og 9,7 poeng for ivacaftor alene. Taylor-Cousar et al. [86] viste en signifikant økning på 5,1 poeng. Davies et al. [88] viste en statistisk (men ikke klinisk) signifikant økning på 2,3 poeng, mens Munck et al. [87] fant en ikke-signifikant økning på 2,1 poeng (P-verdi: 0,21). Schwartz et al. [89] inkluderte ikke CFQ-R som en målvariabel.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Heijerman et al. [90] målte en signifikant økning på 17,4 poeng hos de som fikk trippelkombinasjonen sammenlignet med pasienter behandlet med tezacaftor-ivacaftor. Middleton et al. [91] målte en signifikant økning på 20,1 poeng etter 4 uker og 20,2 poeng etter 24 uker mot placebo.

Forekomst av pulmonale eksaserbasjoner

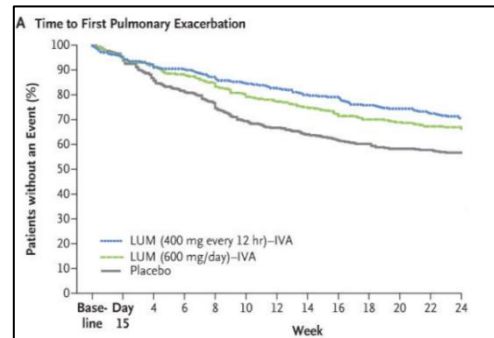
Blant studiene var det kun 5 av 12 som målte en signifikant reduksjon i forekomsten av eksaserbasjoner. Blant de seks andre studiene hadde flere av disse en ung populasjonsgruppe fra 6-11 år og/eller en kort intervensjonsfase.

Ivacaftor. Ramsey et al. [80] viste en signifikant reduksjon i pulmonale eksaserbasjoner på 55% etter 48 uker. Moss et al. [81] viste en ikke-signifikant reduksjon på 7% (P-verdi: 0,86) etter 24 uker, hos pasienter fra 6-års alder med en Arg117-His-CFTR mutasjon. Borowitz et al. [82] inkluderte ikke pulmonale eksaserbasjoner som en målvariabel.

Lumacaftor-ivacaftor. Wainwright et al. [83] viste en signifikant reduksjon på 30% hos pasienter som fikk lumacaftor 600 mg x 1, og 39% hos de som fikk lumacaftor 400 mg x 2 i 24

uker (se figur 7). Ratjen et al. [84] hadde ikke med forekomst av pulmonale eksaserbasjoner som en målvariabel.

Tezacaftor-ivacaftor. Taylor-Cousar et al. [86] viste en signifikant reduksjon på 35% etter 24 uker. Rowe et al. [85] og Munck et al. [87] viste en ikke-signifikant reduksjon på henholdsvis 46% (ingen P-verdi oppgitt) og 2% (P-verdi= 0,95) etter 8 og 12 uker. Davies et al. [88] og Schwartz et al. [89] hadde ikke med pulmonale eksaserbasjoner som en målvariabel.



Figur 7: Tid før første forekomst av pulmonale eksaserbasjoner hos pasienter F/F behandlet med LUM 600 mg x1 daglig og LUM 400 mg x2 daglig. Figur er hentet fra Wainwright et al. [83]

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Heijerman et al. [90] inkluderte ikke forekomst av pulmonale eksaserbasjoner som målvariabel i studien som hadde en intervensjonsfase på kun 4 uker. Middleton et al. [91] viste en signifikant reduksjon på 63% etter 24 uker.

Forekomst av bivirkninger

Ivacaftor. I studien til Ramsey et al. [80], opplevde 99% av pasientene bivirkninger, 24% opplevde alvorlige bivirkninger og 1% måtte gå ut av studiene som følge av bivirkninger. I placebogruppen var de tilsvarende tallene henholdsvis 100%, 42% og 5%. Moss et al. [81] registrerte 94% bivirkninger, 12% alvorlige bivirkninger og 0% frafall i behandlingsgruppen. Tilsvarende tall i placebogruppen var 100%, 17% og 0%. Borowitz et al. [82] registrerte ikke forekomsten av bivirkninger.

Lumacaftor-ivacaftor. Hos pasientene som fikk lumacaftor 600 mg x 1 og lumacaftor 400 mg x 2, fant Wainwright et al. [83] henholdsvis 96,5% og 95,1% opplevde bivirkninger, 22,8% og 17,3% alvorlige bivirkninger, og 3,8% og 4,5% måtte gå ut av studiene som følge av bivirkninger. I placebogruppen var de tilsvarende andelene henholdsvis 95,9%, 28,6% og 1,6%. Ratjen et al. [84] registrerte bivirkninger hos 95%, alvorlige bivirkninger hos 13% og et bivirkningsbetinget frafall på 3% i behandlingsgruppen. I placebogruppen var tallene henholdsvis 97%, 11% og 2%.

Tezacaftor-ivacaftor. I studien av Rowe et al. [85], opplevde 72,2% bivirkninger i tezacaftor-ivacaftor gruppen, hvorav 4,9% var alvorlige bivirkninger. Ingen av deltakerne måtte avslutte studiene. I ivacaftor monoterapigruppen var forekomsten av bivirkninger 72,6%, hvorav 6,4% var alvorlige, og 1,3% måtte avslutte behandlingen. I placebogruppen var tallene henholdsvis 77,8%, 8,6% og 0,6%. Taylor-Cousar et al. [86] registrerte bivirkninger hos 90,4%, alvorlige

bivirkninger hos 12,4% og 2,8% måtte gå ut av studien grunnet bivirkninger i behandlingsgruppen. Tilsvarende tall var henholdsvis 95%, 18,2% og 3,1 % i placebogruppen. Munck et al. [87] registrerte bivirkninger hos 77,1%, alvorlige bivirkninger hos 13,3% og 1,2% måtte gå ut av studien grunnet bivirkninger, mot henholdsvis 80%, 16,5% og 1,2% i placebogruppen. Davies et al. [88] registrerte bivirkninger hos 75,9%, alvorlige bivirkninger hos 3,7% og ingen bivirkningsrelaterede studiefrafall. Disse resultatene ble ikke sammenlignet med en placebogruppe. Schwartz et al. [89] registrerte bivirkninger hos 37%, alvorlige bivirkninger hos 5%, og 2% måtte gå ut av studien grunnet bivirkning. Tilsvarende tall i placebogruppen var henholdsvis 39%, 9% og 1%.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. I studien til Heijerman et al. [90] opplevde 58% av pasientene bivirkninger, hvorav 4% ble karakterisert som alvorlige. Ingen måtte gå ut av studiene som følge av bivirkninger i behandlingsgruppen som fikk trippelkombinasjon, mot henholdsvis 63%, 2% og 0% i gruppen som fikk tezacaftor-ivacaftor. Middleton et al. [91] registrerte bivirkninger hos 93,1% i behandlingsgruppen, hvorav 13,9% alvorlige bivirkninger. Én prosent av deltakerne måtte gå ut av studien grunnet bivirkninger. I placebogruppen var tallene henholdsvis 96%, 20,9% og 0%.

Diskusjon

Cystisk fibrose er en sjelden, medfødt og arvelig autosomal recessiv multiorgansykdom som tross betydelig prognostisk fremgang over flere tiår, fortsatt er forbundet med redusert livslengde. Sykdommen viser stor geografisk variasjon og er vanligst i befolkninger av europeisk herkomst [14]. Årsaken til CF er mutasjoner i CFTR-genet, som påvirker klor-kanaler i eksokrine kjertler. Dette fører til tykt slim som tetter igjen kjertler og utførselsganger i ulike organer som lunge, pankreas, svettekjertler, lever, galleblære, mange-tarmkanalen, vas deferens, og bihuler [3]. Kunnskapen om CFTR-mutasjoner som årsak til CF, har vært kjent fra CFTR-genet ble oppdaget i 1989 [9]. I dag, noe over tretti år senere, har denne kunnskapen og nitid forskning ført til at det foreligger markedsføringstillatelse for fire CFTR-modulatorer. Disse medikamentene er genotypebaserte, årsakskorrigerende medikamenter og gir stor optimisme for fremtidig behandling av sykdommen.

Kalydeco: Etter svært lovende fase 1- og fase 2-studier, var det knyttet stor spenning til fase 3-studien som skulle belyse effekten av det første årsakskorrigerende medikamentet, CFTR-potensiatoren ivacaftor. Til stor begeistring i CF-miljøet, innfridde medikamentet

forventningene, og den første årsakskorrigerende behandling ved CF var dermed et faktum i 2012.

Ivacaftor er en CFTR-potensiator som virker ved å forbedre åpningen av CFTR-kanalen og dermed øke utskillelsen av anioner, inkludert klorid, i eksokrine glandler. For pasienter fra 12-års alder med minst én G551D-CFTR mutasjon, en klasse III-mutasjon som medfører defekt i reseptoråpningen, viste medikamentet en økning i FEV₁ på over 10 prosentpoeng. Dette har senere blitt en målestokk for høyeffektiv, årsakskorrigerende behandling. Behandlingen har en klar årsakskorrigerende effekt som ble målt direkte i en reduksjon i svetteklorid, til et gjennomsnittlig nivå under den diagnostiske terskelen for CF. Den kliniske effekten av medikamentet var også signifikant gjennom blant annet en drøy halvering i antall pulmonale eksaserbasjoner og en økning i CFQ-R respiratory domain over minimumsgrensen for klinisk relevans. Medikamentet var godt tolerert og ga ikke økt grad av bivirkninger sammenlignet med placebo. Tvert imot, så man lavere forekomst av bivirkninger i behandlingsgruppen enn i placebogruppen [80]. Senere oppfølgingsstudier har bekreftet god toleranse og effekt over lang tid [93]. Medikamentet har vist effekt hos barn helt ned i 1 års alderen [76] og hos barn fra 6-års alder med svært nedsatt lungefunksjon [75]. Monoterapi med ivacaftor har også i varierende grad vist seg effektiv ved andre klasse III-mutasjoner enn G551D-CFTR mutasjonen [77].

Ved klasse IV-mutasjonen Arg117-His, viste Moss et al. [81] at ivacaftor monoterapi forårsaker en signifikant reduksjon i svetteklorid og en bedring i respiratoriske symptomer for pasienter fra 6-års alder. En signifikant bedring i lungefunksjonen kun kunne påvises i den voksne undergruppen. En forholdsvis lav symptombyrde hos CF-pasienter med Arg117His-CFTR mutasjonen, gjør at fraværet av signifikant effekt hos barn ikke er overraskende. Også i denne studien viste medikamentet seg å være godt tolerert.

Ivacaftor monoterapi er i dag godkjent ved klasse III-mutasjoner og Arg117-His mutasjonen, og inngår som standardbehandling ved CF på bakgrunn av disse mutasjonene i land hvor det foreligger finansiering. Antall pasienter med minst en G551D- eller Arg117His-CFTR mutasjonen er på henholdsvis 4,4% og 3,0% i USA og behandlingen er (som monoterapi) dermed kun effektiv for et mindretall av CF-pasientene [25].

Orkambi: F508del-mutasjonen er med god margin den hyppigst forekommende CFTR-mutasjonen. Dette var også mutasjonen som ble påvist i 1989 da man avdekket CFTR mutasjoner som årsak til CF [9]. Hele 80% av CF-pasientene i Europa har minst en F508del-mutasjon [25]. Mutasjonen er en klasse II-mutasjon, som medfører redusert transport av CFTR-

proteinet til celleoverflaten, i tillegg til at genproduktet har en defekt i kanalåpningen og redusert stabilitet. På grunn av de multiple endringene, er ikke CFTR-potensiatoren ivacaftor alene effektiv ved denne mutasjonen. Wainwright et al. [83] så på effekten av kombinasjonsbehandling med CFTR-potensiatoren ivacaftor og CFTR-korrektoren lumacaftor hos pasienter som var homozygote for F508del. For denne populasjonsgruppen ga virkestoffkombinasjonen bedret FEV₁, økt BMI, redusert symptombyrde og en betydelig reduksjon i forekomst av antall pulmonale eksaserbasjoner. Effekten på lungefunksjonen var dog skuffende lav (3,3 prosentpoeng økt FEV₁), og behandlingen viste seg dessverre å gi overhyppighet av respiratoriske bivirkninger, hovedsakelig tungpust og tetthet i brystet. Et tilleggsproblem er at lumacaftor interagerer med andre viktige medikamenter som benyttes i behandlingen av CF-pasienter [94]. Hos dosegruppen som fikk 400 mg lumacaftor to ganger daglig, så man mer enn en halvering i forekomst av pulmonale eksaserbasjoner mot placebo, noe som medførte at dette ble standard dosering.

Studier av Ratjen et al. [80] og McNamara et al. [79] har bekreftet at behandlingen med Orkambi er effektiv og, i motsetning til hos voksne, er godt tolerert hos barn ned til 2-års alder. Senere studier har også vist at medikamentet har klinisk effekt hos pasienter fra 12-års alder med svært dårlig lungefunksjon [78].

Til tross for noe skuffende effekt på lungefunksjonen og klinisk betydningsfulle bivirkninger, har behandlingen med kombinasjonen lumacaftor-ivacaftor vist betydelig reduksjon i forekomst av alvorlige pulmonale eksaserbasjoner. Kombinasjonen ble godkjent som behandling for pasienter homozygote for F508del-mutasjonen i 2015, med Orkambi som medikamentnavn. Med Orkambi på markedet ble modulatorbehandling aktuell for en betydelig større andel av CF-pasientene. Medikamentet har inngått som standardbehandling for F508del-homozygote CF-pasienter i land hvor finansieringen har vært til stede, men har blitt eller vil trolig bli erstattet av nyere medikamenter med bedre effekt, interaksjons- og bivirkningsprofil (se nedenfor).

Symkevi/Symdeko: Grunnet den uønskede bivirknings- og interaksjonsprofilen til lumacaftor, var det behov for en ny CFTR-korrektor som kunne kombineres med ivacaftor. Taylor-Cousar et al. [86] undersøkte effekten av CFTR-korrektoren tezacaftor kombinert med ivacaftor på pasienter fra 12-års alder, homozygote for F508del-mutasjonen. Denne kombinasjonen ga en signifikant økning i lungefunksjonen og en reduksjon i luftveissymptomer, svetteklorid og antall pulmonale eksaserbasjoner. Behandlingen var godt tolerert. Sammenlignet med Orkambi, ga tezacaftor-ivacaftor en tilnærmet lik klinisk effekt, men færre opplevde respiratoriske

bivirkninger. Schwartz et al. [89] gjennomførte en studie hvor pasienter som måtte avslutte behandling med Orkambi på grunn av alvorlige respiratoriske symptomer, i stedet fikk tezacaftor-ivacaftor. Ingen av pasientene i denne studien fikk residiv av alvorlige, behandlingsrelaterte symptomer.

Rowe et al. [85] viste at kombinasjonen tezacaftor-ivacaftor også var effektiv for sammensatt-heterozygote CF-pasienter med én F508del-mutasjon og én CFTR-mutasjon som gir residualfunksjon fra 12-års alder. Kombinasjonsbehandlingen ga hos disse blant annet en signifikant økning i lungefunksjonen og en nedsatt forekomst av luftveissymptomer.

Davies et al. [88] bekreftet at tezacaftor-ivacaftor også var effektiv for yngre pasienter (6-11 år), med økning i lungefunksjon og reduksjon i svetteklorid og luftveissymptomer.

Videre så Munck et al. [87] på effekten av tezacaftor-ivacaftor for pasienter sammensatt-heterozygote for F508del-mutasjonen med én CFTR-mutasjon som gir minimal restfunksjon. I denne populasjonen, ga behandlingen ingen klinisk effekt.

Virkestoffkombinasjonen tezacaftor-ivacaftor (Symkevi i Europa, Symdeko i USA) er i dag godkjent for pasienter fra 6-års alderen, som enten er homozygote for F508del-mutasjonen eller sammensatt-heterozygote med én CFTR-mutasjon som medfører residualfunksjon, i tillegg til F508del. Symkevi gir færre bivirkninger og medikamentinteraksjoner enn Orkambi, og medikamentet blir derfor sett på som et bedre alternativ.

Kaftrio/Trikafta: For CF-pasienter som er sammensatt-heterozygote for F508del-mutasjonen og én CFTR-mutasjon som medfører minimal restfunksjon, fantes det ingen godkjent årsakskorrigerende behandling. Pasienter som var homozygote for F508del-mutasjonen derimot, hadde allerede to godkjente medikamenter (Orkambi og Symdeko/Symkevi, se ovenfor). Heijerman et al. [90] og Middleton et al. [91] undersøkte effekten av trippelbehandling for disse to genotype-gruppene, hvor enda en CFTR-korrektor, i form av elexacaftor, ble kombinert med tezacaftor-ivacaftor. Behandlingen viste seg svært effektiv i begge populasjonene. Spesielt imponerende var økningen i FEV₁ på over 10 prosentpoeng og reduksjonen av svetteklorid til et gjennomsnittlig nivå under den diagnostiske terskelen for CF. Samtidig så man en betydelig reduksjon i forekomsten av pulmonale eksaserbasjoner og symptombyrde. Medikamentet var godt tolerert, og kun ytterst få pasienter måtte avslutte behandlingen som følge av en alvorlig bivirkning.

I den senere tid har Stanojevic et al. [74] estimert effekten av Kaftrio på CF-pasienters morbiditet og mortalitet. I denne simulasjonsstudien, ville en behandlingstid på 10 år, frem til 2030, øke median levealder med 9,2 år og redusere død med 15%. Ved en 5-års forsinket introduksjon, ville median levealderen kun være økt med 3,3 år på samme tidspunkt. Dette indikerer at effekten av medikamentet er kumulativ, noe som betyr at effekten øker i takt med intervensjonslengden.

Trippelkombinasjonen regnes kanskje som det største gjennombruddet i behandlingen av CF av to grunner: 1) Virkestoffkombinasjonen har vist seg effektiv for den hyppigst forekommende CFTR-mutasjonen, F508del, både for F508del-homozygote og F508del sammensatt-heterozygote med én tilleggs-CFTR-mutasjon som medfører minimal restfunksjon. 2) Den kliniske effekten er større enn effekten av alle tidligere modulatorbehandlinger. Med medikamentnavnet Trikafta i USA og Kaftrio i Europa, ble trippelkombinasjonen godkjent i henholdsvis 2019 og 2020 for pasienter fra 12-års alder. En studie som undersøker effekten av trippelkombinasjonen for sammensatt-heterozygote pasienter med F508del-mutasjonen og én CFTR-mutasjon som medfører residualfunksjon, er avsluttet, men resultatene er foreløpig ikke publisert [95].

CFTR-modulatorene har i fase 3-studiene vist seg svært effektive, og for CF-pasientene fører disse medikamentene til redusert svetteklorid, redusert symptombyrde, redusert forekomst av pulmonale eksaserbasjoner, økt lungefunksjonen og økt BMI. Til tross for at CFTR-modulatorene er effektive for over 90% av CF-pasientene, fører høye priser (over 250,000 USD per år og pasient) til at kun et mindretall av pasientene mottar behandlingen [96]. I Norge er Kalydeco og Orkambi tatt i bruk i pasientbehandling. På grunn av en endring i finansieringsansvaret, som påla metodevurderinger av nye medikamenter, har ingen norske CF-pasienter fått initiert slik behandling etter 01.02.2019 [97]. Metodevurderingen av Kalydeco og Orkambi er ikke ferdigstilt, mens Symkevi og Kaftrio 18.01.2021 fikk et foreløpig nei av Beslutningsforum. Dette betyr at medikamentene fortsatt ikke blir finansiert i Norge. Andre land, som England og Danmark, har valgt å innvilge finansiering til disse medikamentene, og både pasientforeningen og CF-behandlere etterlyser en snarlig finansieringsavtale [98].

I skrivende stund er det flere spennende CFTR-modulatorer under utvikling. Dette inkluderer «read through» medikamenter, som tar sikte på å behandle CF-pasienter med mutasjoner som medfører prematurt stop-codon [99]. Ataluren ble lenge sett på som et potensielt «read through» medikament, men ble stoppet etter fase 3-studien [100]. Håpet er at CFTR-modulatorene under utvikling skal være effektive for flere mutasjonstyper og i tillegg være rimeligere enn dagens

CFTR-modulatorer. Det er også en forventning om at genterapi kan spille en viktig rolle i behandling av CF i framtiden [14].

Konklusjon

Ved hjelp av tidlig diagnostikk, forebyggende behandling og behandling av symptomer og komplikasjoner, har cystisk fibrose gått fra å være en dødelig barnesykdom til en sykdom med en median levealder på over 40 år i i-land [7]. Introduksjonen av årsakskorrigerende behandling med CFTR-modulatorer markerer en ny æra i behandlingen av CF og forventes å øke levealderen ytterligere.

Litteraturstudien fokuserer på fase 3-studiene som er gjennomført med CFTR-modulatorene Kalydeco, Orkambi, Symkevi og Kaftrio. Gjennomgang av studiene viser at man ved behandling med disse medikamentene kan oppnå klinisk viktige effekter, som redusert symptombyrde, redusert forekomst og alvorlighetsgrad av pulmonale eksaserbasjoner, bedret lungefunksjonen og økt BMI hos en stor andel av CF-pasientene. Kaftrio, det siste medikamentet på markedet, har vist størst klinisk effekt, og en nylig simulasjonsstudie predikerer at introduksjon av medikamentet har potensiale til å øke overlevelsen hos CF pasienter vesentlig [74]. Selv om behandling med CFTR-modulatorer nå er utviklet for mutasjonskombinasjoner som dekker mer enn 90% av CF-pasientene [101], er behandlingstilgjengeligheten i mange land fortsatt begrenset grunnet høy pris. I Norge pågår det for tiden metodevurdering av slik behandlingen [102]. Da man i land som f.eks. Danmark og Storbritannia allerede har inngått avtaler med produsenten som sikrer pasientene tilgang, er både den norske pasientforeningen og norske CF behandlere nå svært utålmodige i forhold til å få tatt medikamentene i bruk [103].

Etter undertegnedes mening bør potensialet disse medikamentene har til å redusere morbiditet, gi bedret livskvalitet og, sannsynligvis, også økt livslengde for en sårbar og hardt rammet pasientgruppe, veie tungt for å sikre snarlig og bred tilgang. CFTR-modulatorer vil redusere behovet for konvensjonell behandling og sykehusinnleggelses og gi pasientene bedre helse. Dette må igjen antas å gi pasientene anledning å delta i samfunnsnyttige oppgaver som å kunne stå i arbeid i økt grad. Disse momentene må forventes å kunne kompensere for deler av behandlingskostnadene. Pågående utvikling av nye medikamenter og konkurranse mellom flere legemiddelfirmaer [99], forventes å gi effektive behandlingsalternativer for en stadig økende del av CF-populasjonen, og vil også bidra til å reduserte behandlingskostnader i tiden som kommer.

Referanseliste

1. Sibley, C.D., H. Rabin, and M.G. Surette, *Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease*. Future Microbiol, 2006. **1**(1): p. 53-61.
2. Skjønsberg, O.H. *cystisk fibrose*. 2017, 8. desember; Available from: Skjønsberg, Ole Henning: cystisk fibrose i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 26. januar 2021 fra https://sml.snl.no/cystisk_fibrose.
3. Bell, S.C., et al., *The future of cystic fibrosis care: a global perspective*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(1): p. 65-124.
4. Kerem, E., et al., *Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry*. Eur Respir J, 2014. **43**(1): p. 125-33.
5. De Boeck, K., F. Vermeulen, and L. Dupont, *The diagnosis of cystic fibrosis*. Presse Med, 2017. **46**(6 Pt 2): p. e97-e108.
6. Mehta, G., M. Macek, Jr., and A. Mehta, *Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries*. J Cyst Fibros, 2010. **9 Suppl 2**: p. S5-s21.
7. Elborn, J.S., D.J. Shale, and J.R. Britton, *Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000*. Thorax, 1991. **46**(12): p. 881-5.
8. Burgel, P.R., et al., *Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries*. Eur Respir J, 2015. **46**(1): p. 133-41.
9. Kerem, B., et al., *Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis*. Science, 1989. **245**(4922): p. 1073-80.
10. De Boeck, K., *Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face*. Acta Paediatr, 2020. **109**(5): p. 893-899.
11. fibrose, N.f.f.c. *Nyfødtscreening*. 2019; Available from: <https://www.cf norge.no/a-lev-med-cf/nyfodtscreening/>.
12. Castellani, C., et al., *European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening*. J Cyst Fibros, 2009. **8**(3): p. 153-73.
13. Levy, H. and P.M. Farrell, *New challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis*. J Pediatr, 2015. **166**(6): p. 1337-41.
14. Elborn, J.S., *Cystic fibrosis*. Lancet, 2016. **388**(10059): p. 2519-2531.
15. Gentsch, M. and M.A. Mall, *Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis*. Chest, 2018. **154**(2): p. 383-393.
16. Database, C.F.M. Apr 25, 2011; Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
17. Wilschanski, M., et al., *Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations*. J Pediatr, 1995. **127**(5): p. 705-10.
18. McKone, E.F., C.H. Goss, and M.L. Aitken, *CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis*. Chest, 2006. **130**(5): p. 1441-7.
19. Rowe, S.M., S. Miller, and E.J. Sorscher, *Cystic fibrosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(19): p. 1992-2001.
20. Boyle, M.P. and K. De Boeck, *A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(2): p. 158-63.
21. Rafeeq, M.M. and H.A.S. Murad, *Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches*. J Transl Med, 2017. **15**(1): p. 84.
22. Colombo, C. and J. Littlewood, *The implementation of standards of care in Europe: state of the art*. J Cyst Fibros, 2011. **10 Suppl 2**: p. S7-15.
23. Pediatriveiledere. *Cystisk fibrose*. 2018; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144554&menuitemkeylev2=5969>.

24. Yamashiro, Y., et al., *The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1997. **24**(5): p. 544-7.
25. ECFS. *ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018 data*. 2020; Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.
26. Conway, S., et al., *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre*. J Cyst Fibros, 2014. **13 Suppl 1**: p. S3-22.
27. Plant, B.J., et al., *Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(2): p. 164-74.
28. Ratjen, F., *Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(3): p. 291-3.
29. Hoegger, M.J., et al., *Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis*. Science, 2014. **345**(6198): p. 818-22.
30. Keiser, N.W., et al., *Defective innate immunity and hyperinflammation in newborn cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015. **52**(6): p. 683-94.
31. Bergeron, C. and A.M. Cantin, *Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease*. Semin Respir Crit Care Med, 2019. **40**(6): p. 715-726.
32. Collawn, J.F. and S. Matalon, *CFTR and lung homeostasis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014. **307**(12): p. L917-23.
33. Quinton, P.M., *Role of epithelial HCO₃⁻ transport in mucin secretion: lessons from cystic fibrosis*. Am J Physiol Cell Physiol, 2010. **299**(6): p. C1222-33.
34. Waters, V. and F. Ratjen, *Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis*. Ann Am Thorac Soc, 2015. **12 Suppl 2**: p. S200-6.
35. Sanders, D.B., et al., *Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(5): p. 627-32.
36. Skjønnsberg, O.H. *forsert ekspiratorisk volum1* 2019, 4. november Available from: Skjønnsberg, Ole Henning: forsert ekspiratorisk volum1 i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 26. januar 2021 fra https://sml.snl.no/forsert_ekspiratorisk_volum1.
37. Skov, M., C.R. Hansen, and T. Pressler, *Cystic fibrosis - an example of personalized and precision medicine*. Apmis, 2019. **127**(5): p. 352-360.
38. Cohen, T.S. and A. Prince, *Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome*. Nat Med, 2012. **18**(4): p. 509-19.
39. Parkins, M.D. and R.A. Floto, *Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2015. **14**(3): p. 293-304.
40. Aris, R.M., et al., *Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(11): p. 2102-6.
41. Sherrard, L.J., M.M. Tunney, and J.S. Elborn, *Antimicrobial resistance in the respiratory microbiota of people with cystic fibrosis*. Lancet, 2014. **384**(9944): p. 703-13.
42. Bryant, J.M., et al., *Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study*. Lancet, 2013. **381**(9877): p. 1551-60.
43. Floto, R.A. and C.S. Haworth, *The growing threat of nontuberculous mycobacteria in CF*. J Cyst Fibros, 2015. **14**(1): p. 1-2.
44. Gursli, S. *Lungefysiologi ved cystisk fibrose*. 2016; Available from: <https://www.cf norge.no/assets/Fagartikler-interne/LFT-ved-CF-august-2016-Sandra-Gursli.pdf> .

45. Agent, P. and H. Parrott, *Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens*. *Breathe* (Sheff), 2015. **11**(2): p. 110-8.
46. Döring, G. and N. Hoiby, *Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus*. *J Cyst Fibros*, 2004. **3**(2): p. 67-91.
47. e-håndbok, O. *Cystisk fibrose - Antibiotikabehandling*. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/133683>.
48. Ratjen, F., et al., *Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of P. aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol*, 2001. **31**(1): p. 13-6.
49. Chmiel, J.F., et al., *Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections*. *Ann Am Thorac Soc*, 2014. **11**(7): p. 1120-9.
50. Cantin, A.M., et al., *Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy*. *J Cyst Fibros*, 2015. **14**(4): p. 419-30.
51. Smyth, A.R., et al., *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines*. *J Cyst Fibros*, 2014. **13 Suppl 1**: p. S23-42.
52. ANDERSEN, D.H., *CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS AND ITS RELATION TO CELIAC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY*. *American Journal of Diseases of Children*, 1938. **56**(2): p. 344-399.
53. Singh, V.K. and S.J. Schwarzenberg, *Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis*. *J Cyst Fibros*, 2017. **16 Suppl 2**: p. S70-s78.
54. Wilschanski, M. and P.R. Durie, *Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis*. *J R Soc Med*, 1998. **91 Suppl 34**(Suppl 34): p. 40-9.
55. Gaskin, K., et al., *Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption*. *J Pediatr*, 1982. **100**(6): p. 857-62.
56. Chedevergne, F. and I. Sermet-Gaudelus, *Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis*. *Curr Opin Pulm Med*, 2019. **25**(6): p. 660-665.
57. Sanders, D.B., et al., *Early life growth patterns persist for 12 years and impact pulmonary outcomes in cystic fibrosis*. *J Cyst Fibros*, 2018. **17**(4): p. 528-535.
58. Turck, D., et al., *ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis*. *Clin Nutr*, 2016. **35**(3): p. 557-77.
59. O'Shea, D. and J. O'Connell, *Cystic fibrosis related diabetes*. *Curr Diab Rep*, 2014. **14**(8): p. 511.
60. Moran, A., et al., *Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(9): p. 1626-1631.
61. Wooldridge, J.L., et al., *Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients*. *J Cyst Fibros*, 2015. **14**(6): p. 792-7.
62. Granados, A., et al., *Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis*. *J Cyst Fibros*, 2019. **18 Suppl 2**: p. S3-s9.
63. Augarten, A., et al., *Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis*. *Lancet*, 1994. **344**(8935): p. 1473-4.
64. McCallum, T.J., et al., *Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes*. *Chest*, 2000. **118**(4): p. 1059-62.
65. Gilljam, M., et al., *Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome*. *Chest*, 2000. **118**(1): p. 85-91.
66. Stauffer, K., *Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(22).
67. Ledder, O., et al., *Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **29**(12): p. 1954-62.

68. Sathe, M. and R. Houwen, *Meconium ileus in Cystic Fibrosis*. J Cyst Fibros, 2017. **16 Suppl 2**: p. S32-s39.
69. Hamilos, D.L., *Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016. **4**(4): p. 605-12.
70. Soulsby, N., et al., *Renal dysfunction in cystic fibrosis: is there cause for concern?* Pediatr Pulmonol, 2009. **44**(10): p. 947-53.
71. Habib, A.R., et al., *A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis*. Ann Am Thorac Soc, 2015. **12**(3): p. 420-8.
72. Quittner, A.L., et al., *Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries*. Thorax, 2014. **69**(12): p. 1090-7.
73. Jorunn Homme, B.S. *Leve med CF - ensomt, livslangt arbeid*. 6. desember 2020; Available from: <https://www.cf norge.no/a-leve-med-cf/leve-med-cf-ensomt-livslangt-arbeid/>.
74. Stanojevic, S., et al., *Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis*. J Cyst Fibros, 2020.
75. Taylor-Cousar, J., et al., *Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States*. J Cyst Fibros, 2016. **15**(1): p. 116-22.
76. Rosenfeld, M., et al., *Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(7): p. 545-553.
77. Pilewski, J.M., et al., *Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations*. Pulm Ther, 2020. **6**(2): p. 303-313.
78. Taylor-Cousar, J.L., et al., *Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR*. J Cyst Fibros, 2018. **17**(2): p. 228-235.
79. McNamara, J.J., et al., *Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study*. Lancet Respir Med, 2019. **7**(4): p. 325-335.
80. Ramsey, B.W., et al., *A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation*. N Engl J Med, 2011. **365**(18): p. 1663-72.
81. Moss, R.B., et al., *Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(7): p. 524-33.
82. Borowitz, D., et al., *Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(1): p. 198-207.
83. Wainwright, C.E., et al., *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 220-31.
84. Ratjen, F., et al., *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*. Lancet Respir Med, 2017. **5**(7): p. 557-567.
85. Rowe, S.M., et al., *Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis*. N Engl J Med, 2017. **377**(21): p. 2024-2035.
86. Taylor-Cousar, J.L., et al., *Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del*. N Engl J Med, 2017. **377**(21): p. 2013-2023.

87. Munck, A., et al., *Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations*. J Cyst Fibros, 2020. **19**(6): p. 962-968.
88. Davies, J.C., et al., *A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation*. J Cyst Fibros, 2020.
89. Schwarz, C., et al., *Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events*. J Cyst Fibros, 2020.
90. 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.
91. 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.
92. Quittner, A.L., et al., *Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection*. Chest, 2009. **135**(6): p. 1610-1618.
93. McKone, E.F., et al., *Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST)*. Lancet Respir Med, 2014. **2**(11): p. 902-910.
94. Felleskatalogen. Orkambi. 21.12.2020; Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/orkambi-vertex-pharmaceuticals-613690>.
95. *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)*. August 15, 2019.
96. Lopes-Pacheco, M., *CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine*. Front Pharmacol, 2019. **10**: p. 1662.
97. Metoder, N. *Legemidler mot sjeldne sykdommer*. 03.03.2020; Available from: <https://nyemetoder.no/nyheter/legemidler-mot-sjeldne-sykdommer>.
98. Gibsstein, S. *Nei til Kaftrio og Symkevi - men oppfordring om nye forhandlinger*. 18.01.2021; Available from: <https://www.cfnorge.no/nyheter/nei-til-kaftrio-og-symkevi-men-oppfordring-om-nye-forhandlinger/>.
99. Foundation, C.F. *Drug development pipeline*. Available from: <https://www.cff.org/Trials/Pipeline>.
100. Konstan, M.W., et al., *Efficacy and safety of ataluren in patients with nonsense-mutation cystic fibrosis not receiving chronic inhaled aminoglycosides: The international, randomized, double-blind, placebo-controlled Ataluren Confirmatory Trial in Cystic Fibrosis (ACT CF)*. J Cyst Fibros, 2020. **19**(4): p. 595-601.
101. Cuevas-Ocaña, S., et al., *The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges*. Breathe (Sheff), 2020. **16**(2): p. 200016.
102. *Nye Metoder*. 29.01.2021; Available from: <https://nyemetoder.no>.
103. Moe, L. *Mange har mistet håpet*. 2021-01-20; Available from: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2021/01/20/mange-har-mistet-hapet/>.