



## (21144) TRIKAFTA, Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH

### Erweiterung der Limitierung von TRIKAFTA per 1. Mai 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

TRIKAFTA wurde von Swissmedic per 5. Januar 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„TRIKAFTA ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

CF wird durch Mutation im CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen verursacht, die zu einer reduzierten Funktion und/oder Menge von funktionsfähigem CFTR-Protein führt. Das CFTR-Protein ist ein Chloridionenkanal, der auf epithelialen Zellen von verschiedenen Organen wie z.B. Lunge, Bauchspeicheldrüse, Leber, Darm, Schweißdrüsen lokalisiert ist und für die Regulierung der Salz- und Wasseraufnahme und -sekretion verantwortlich ist. Somit kommt es zu Schleimretention, Infektionen und Inflammationen und schliesslich auch zu strukturellen Veränderung. Die zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidose. CFTR-Modulatoren sollen die Funktion des CFTR-Kanals verbessern. Dabei unterscheidet man Potentioren, die einen vorhandenen CFTR-Kanal aktivieren und Korrektoren, die die richtige Herstellung des CFTR-Kanals unterstützen.

**Elexacaftor (ELX) und Tezacaftor (TEZ)** sind CFTR-Korrektoren, die sich an verschiedene Stellen des CFTR-Proteins binden und die zelluläre Verarbeitung und den Transport von F508del-CFTR erleichtern sollen und dadurch die Menge an CFTR-Protein, das an die Zelloberfläche transportiert wird, erhöhen sollen. **Ivacaftor (IVA)** ist ein CFTR-Potentiator, der die Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Kanals an der Zelloberfläche erhöhen soll.

Die kombinierte Wirkung von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor soll die Funktionsfähigkeit des F508del-CFTR-Proteins an der Zelloberfläche verbessern, womit der Chloridionentransport erhöht werden soll.

Die Wirksamkeit von TRIKAFTA bei Patienten mit CF wurde in doppelblinden, kontrollierten Phase-3-Studien nachgewiesen. In diese Studien wurden CF-Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation aufgenommen.

Die Therapiemöglichkeiten vor Einführung der CFTR-Modulatoren waren symptomatischer Art:

Nicht medikamentöse Massnahmen wie zum Beispiel Physiotherapie und Ernährungstherapie und medikamentöse Massnahmen wie Mukolytika, Antibiotika, Antimykotika, Antiphlogistika und Substitution von Pankreasenzymen.

Neben TRIKAFTA werden folgende CFTR-Modulatoren vergütet:

- **KAYLDECO** Ivacaftor (Aufnahme SL 01.01.2015):  
Indikation: KALYDECO Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren (Granulat ab 12 Monaten) mit einem KG von mindestens 25 kg (Granulat von 7 bis weniger als 25 kg) und einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.  
KALYDECO Filmtabletten sind ausserdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.
- **ORKAMBI** Lumacaftor und Ivacaftor (Aufnahme SL 01.05.2020):  
Indikation: Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren (Granulat ab 2 Jahren), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.
- **SYMDEKO** Tezacaftor und Ivacaftor (Aufnahme SL 01.05.2020):  
Indikation: SYMDEKO ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G oder 3849+10kbC→T.

**Studie 445-106 - Zemanick et al. 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;203(12):1522.**

Studie 445-106 war eine zweiteilige 24-wöchige offene, unkontrollierte Studie an 66 Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline 9.3 Jahre), die homozygot für die F508del-Mutation oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation waren. Teil A evaluierte die Pharmakokinetik und die vorläufigen Ergebnisse zur Sicherheit, Teil B untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik.

Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline (36 Patienten, 54.5%) erhielten zwei Tabletten Elexacaftor 50 mg / Tezacaftor 25 mg / Ivacaftor 37.5 mg am Morgen und eine Tablette Ivacaftor 75 mg am Abend.

Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline (30 Patienten, 45.5%) erhielten zwei Tabletten Elexacaftor 100 mg / Tezacaftor 50 mg / Ivacaftor 75 mg am Morgen und eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen ppFEV1-Wert von ≥ 40% [mittlerer ppFEV1-Wert bei Baseline 88.8% (Bereich: 39.0%, 127.1%) und wogen ≥ 15 kg (verlangtes Einschlusskriterium).

In Studie 445-106 Teil B wurde der primäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit über 24 Wochen bewertet.

Die Studienautoren kommen zum Schluss, dass die Sicherheits- und pharmakokinetischen Profile bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren im Allgemeinen mit denen bei älteren Patienten übereinstimmen würden.

Swissmedic betrachtet die Sicherheit bei 6 - 11-jährigen nicht als identisch zu älteren betroffenen > 12 Jahre (Kommentar Swissmedic zur Fachinformation während des Reviews):

*Die Transaminasenerhöhungen können nicht ausschliesslich auf den natürlichen Verlauf der CF zurückgeführt werden. Dafür spricht, dass die Transaminasenerhöhungen überwiegend nach mehreren Wochen/Monaten trotz substanzieller Besserung der CF durch TRIKAFTA (Lunge, Pankreas, Wachstumssparameter usw.) aufgetreten sind. Eine natürlich bedingte Verschlechterung der CF bezüglich Leber in Form von Transaminasenerhöhungen wäre gegenläufig zur allgemeinen Besserung der Grundkrankheit in Laufe der Studie 106 Teil B durch die Behandlung mit TRIKAFTA.*

*Verschiedene Formen von Rash und ähnlichen Erkrankungen betreffen ca. ¼ der Patienten, was sehr häufig ist.*

Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Wirksamkeit und Pharmakokinetik einschliesslich der absoluten Veränderung des ppFEV1-Werts (1. sekundärer Endpunkt) und der Schweisschloridkonzentration (2. sekundärer Endpunkt) gegenüber Baseline in Woche 24 und die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen von Baseline bis einschliesslich Woche 24.

Aufgrund der Durchführung der Studie 445-106 Teil B während der COVID19 Pandemie konnten nicht alle Messungen wie ursprünglich geplant durchgeführt werden.

Die sekundären Endpunkt Messungen waren in unterschiedlichem Ausmass von nicht durchgeführten Messungen betroffen.

Sekundäre Endpunkte	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) für TRIKAFTA (n=66)
Absolute Veränderung des ppFEV1-Werts von Baseline bis einschliesslich Woche 24 (Prozentpunkte)	10.2 (7.9; 12.6)
Absolute Veränderung der Schweisschloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis einschliesslich Woche 24 (mmol/l)	-60.9 (-63.7; -58.2)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis einschliesslich Woche 24 <sup>‡</sup>	4 (0.12) <sup>††</sup>

<sup>‡</sup> Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Veränderung der antibiotischen Therapie (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund von mindestens 4 von 12 im Voraus festgelegten sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.

<sup>††</sup> Anzahl von Ereignissen und geschätzte Ereignisrate pro Jahr, berechnet anhand von 48 Wochen pro Jahr.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von TRIKAFTA basiert auf den Daten von 510 Patienten aus zwei doppelblinden, kontrollierten Phase-3-Studien mit 24 Wochen bzw. 4 Wochen Behandlungsdauer (Studien 445-102 und 445-103).

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit TRIKAFTA behandelten Patienten häufiger auftraten als bei Placebo waren Hautausschlag bei 3 (1.5%) der mit TRIKAFTA behandelten Patienten vs. 1 (0.5%) der mit Placebo behandelten Patienten.

Die häufigsten ( $\geq 10\%$ ) unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei mit TRIKAFTA behandelten Patienten waren Kopfschmerz, Diarrhoe und Infektion der oberen Atemwege.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Rahmen der Anwendung von TRIKAFTA nach der Zulassung festgestellt:

- Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation bei einem Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie.
- Leberschädigung, gekennzeichnet durch gleichzeitige Anstiege der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins.

In Studie 445-106 Teil B bei 66 Patienten im Alter von **6 bis unter 12 Jahren** betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST)  $> 8$ ,  $> 5$  und  $> 3 \times \text{ULN}$  0%, 1.5% bzw. 10.6%. Von den mit TRIKAFTA behandelten Patienten hatte kein Patient einen Transaminasenanstieg  $> 3 \times \text{ULN}$ , der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins  $> 2 \times \text{ULN}$  assoziiert war und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab.

Mit der Dosierung in Kindern 6 bis  $< 12$  Jahre mit einem Körpergewicht  $> 30$  kg liegen die Wirkstoffspiegel von Tezacaftor ( $C_{\text{max}}$ : +31%; AUC: +19%) und insbesondere M1-Tezacaftor ( $C_{\text{max}}$ : +67%; AUC: +64%), basierend auf vorhergesagten Mittelwerten aus einer populationskinetischen Analyse, über denjenigen in der Erwachsenenpopulation. Die Auswirkungen der erhöhten Exposition auf die **Lebertoxizität** sind nicht geklärt.

In der Studie 445 106 Teil B an 66 mit TRIKAFTA behandelten Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren lag die Inzidenz von **Hautausschlägen** (z.B. Ausschlag, juckender Ausschlag) bei 24.2% (n=16).

## Medizinische Leitlinien

### UpToDate (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for children $\geq 6$ years with cystic fibrosis, June 2021)

For patients  $\geq 6$  years old with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del variant, we recommend triple therapy (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) rather than dual therapy (tezacaftor-ivacaftor or lumacaftor-ivacaftor) (Grade 1B). For patients  $\geq 6$  years old who have one F508del mutation (heterozygotes) or other eligible mutation based on in vitro data, we suggest triple therapy rather than dual therapy or monotherapy (ivacaftor) (Grade 2C).

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor is an important therapy for most patients with cystic fibrosis (CF), but its use has been limited to adolescents and adults. The drug combination was evaluated in a 24-week open-label study in 66 children 6 to 11 years old who were homozygous for F508del or heterozygous for F508del with a second minimal function mutation (Zemanick et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522.). The safety profile and pharmacokinetics were similar to that in older individuals, and patients experienced improvement in pulmonary function (change in FEV<sub>1</sub>, 10.2 percentage points; 95% CI 7.9-12.6); respiratory symptoms; sweat chloride; and body weight. On the basis of this study, the US Food and Drug Administration approved this drug for children  $\geq 6$  years with CF and eligible genotypes, and we now recommend treatment in eligible patients starting at the age of six years.

### Triple- versus dual- or mono-therapy with CFTR modulators for cystic fibrosis (September 2021)

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (triple cystic fibrosis transmembrane modulator [CFTR]) therapy is indicated for patients who are F508del homo- or heterozygotes. Individuals who are F508del heterozygotes may already be receiving tezacaftor-ivacaftor (dual therapy) or ivacaftor (monotherapy); the benefit of triple CFTR therapy in these patients is unclear. In a trial of more than 250 children (F508del heterozygotes  $\geq 12$  years of age), triple therapy for eight weeks improved respiratory symptoms, pulmonary function, and sweat chloride compared with active controls receiving either dual therapy (patients with F508del-residual function genotypes) or monotherapy (patients with F508del-gating genotypes) (Barry et al. N Engl J Med. 2021;385(9):815). We suggest triple CFTR modulator therapy rather than dual or monotherapy for CF patients with genotypes that make them eligible for either one of these treatments.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Für die beantragte Indikation bei Patienten im Alter von 6 - 12 Jahren liegt lediglich eine offene peer-reviewed Studie ohne Vergleichsarm vor. Ein Vorteil von TRIKAFTA gegenüber einer alternativen Therapie oder gegenüber Placebo wurde in dieser Population nicht gezeigt.

Im Rahmen der Zulassungsstudie 104 wurde ELX/TEZ/IVA (TRIKAFTA) mit IVA (KALYDECO) bzw. TEZ/IVA (SYMDEKO) verglichen. Eine signifikant bessere Wirkung konnte im primären Endpunkt gezeigt werden. Die Vergleichstherapien (SYMDEKO und KALYDECO) zeigten in dieser Studie jedoch nicht deutlich bessere Werte als Placebo in vergleichbaren Studien.

TRIKAFTA wurde direkt mit SYMDEKO (TEZ/IVA) bei Patienten mit der F508del Mutation in der Studie 445-103 (Heijerman et al.) verglichen und konnte eine signifikant bessere Wirkung für die relevanten Endpunkte zeigen. SYMDEKO zeigte in dieser Studie jedoch nicht deutlich bessere Werte als Placebo in vergleichbaren Studien.

	Tezacaftor plus ivacaftor group (n=52)	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor group (n=55)	Difference* (95% CI)	p value
<b>Primary outcome</b>				
Absolute change in ppFEV <sub>1</sub> from baseline at week 4, percentage points	0.4 (-1.4 to 2.3)	10.4 (8.6 to 12.2)	10.0 (7.4 to 12.6)	<0.0001

Key secondary outcomes				
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at week 4, mmol/L	1.7 (-1.9 to 5.3)	-43.4 (-46.9 to -40.0)	-45.1 (-50.1 to -40.1)	<0.0001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at week 4, points	-1.4 (-5.4 to 2.6)	16.0 (12.1 to 19.9)	17.4 (11.8 to 23.0)	<0.0001

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Unter der Behandlung mit TRIKAFTA zeigten Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren in einer offenen Studie ohne Kontrollarm nach 24 Wochen Verbesserungen in den sekundären Endpunkten gegenüber den Ausgangswerten der Studie.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

##### Dosisempfehlung für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Morgendosis	Abenddos
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht < 30 kg	2 Tabletten mit jeweils Elexacaftor 50 mg / Tezacaftor 25 mg / Ivacaftor 37.5 mg	1 Tablette mit Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg	2 Tabletten mit jeweils Elexacaftor 100 mg / Tezacaftor 50 mg / Ivacaftor 75 mg	1 Tablette mit Ivacaftor 150 mg
≥ 12 Jahre	2 Tabletten mit jeweils Elexacaftor 100 mg / Tezacaftor 50 mg / Ivacaftor 75 mg	1 Tablette mit Ivacaftor 150 mg

TRIKAFTA wird in einer Packung mit 84 Tabletten angeboten und reicht für eine Therapie von 4 Wochen. Eine Packung enthält 14 Filmtabletten ELX 100 mg / TEZ 50 mg / IVA 75 mg und 7 Filmtabletten IVA 150 mg. Die Dosierung beträgt 1-mal täglich morgens 2 Tabletten ELX/TEZ/IVA und 1-mal täglich abends 1 Tablette IVA.

**Neu** wird auch eine Packung mit 84 Tabletten in einer tieferen Dosierung für Kinder angeboten: 4 Walletpackungen für jeweils eine Woche mit jeweils 14 Filmtabletten **ELX 50 mg / TEZ 25 mg / IVA 37.5 mg** und mit **7 IVA 75 mg** Filmtabletten.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### Swissmedic

Das Gesuch um Zulassung einer neuen Dosisstärke (Walletpackung 1x 50 mg / 25 mg / 37.5 mg und 1x 75 mg) des Arzneimittels TRIKAFTA, Filmtabletten wurde gutgeheissen.

Das pharmakokinetische Profil, die Sicherheit und Wirksamkeit von TRIKAFTA bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren werden durch Evidenz aus Studien mit TRIKAFTA bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter (Studien 445-102, 445-103 und 445-104) unterstützt (Populations-Pharmakokinetik) sowie durch zusätzliche Daten einer 24-wöchigen, offenen Phase-3-Studie an 66 Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren (Studie 445-106) gestützt.

Swissmedic betrachtet die Sicherheit bei 6 - 11-Jährigen nicht als identisch wie bei Älteren > 12 Jahre. Der finale Studienbericht der Langzeit-Studie VX18-445-107 muss eingereicht werden.

## **FDA**

The safety and effectiveness of TRIKAFTA for the treatment of CF in patients aged 6 to less than 18 years who have at least one F508del mutation in the CFTR gene or a mutation in the CFTR gene that is responsive based on in vitro data has been established. Use of TRIKAFTA for this indication was supported by evidence from two adequate and well-controlled studies in CF patients aged 12 years and older and one open-label study in CF patients aged 6 to less than 12 years.

The effectiveness of TRIKAFTA in patients aged 6 to less than 12 years was extrapolated from patients aged 12 years and older with support from population pharmacokinetic analyses showing elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor exposure levels in patients aged 6 to less than 12 years within the range of exposures observed in patients aged 12 years and older.

Safety of TRIKAFTA in this population was derived from a 24-week, open-label, clinical trial in 66 patients aged 6 to less than 12 years (mean age at baseline 9.3 years) administered either a total dose of elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg in the morning and ivacaftor 75 mg in the evening (for patients weighing less than 30 kgs) or a total dose of elexacaftor 200 mg/tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg in the morning and ivacaftor 150 mg in the evening (for patients weighing 30 kgs or more).

## **EMA**

Die Zulassung für Patienten ab 6 Jahren ist am 7. Januar 2022 erfolgt.

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

### **IQWiG**

Aktuell gibt es keine Nutzenbewertung für Patienten von 6-11 Jahren.

### **GB-A (18. Februar 2021)**

Aktuell ist nur eine Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen, verfügbar.

### **NICE (Project information 23. Oktober 2020)**

NICE is currently unable to make a recommendation about the use of elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor combination therapy in the NHS. In line with the updated interim data collection agreement the company has confirmed that it will provide an evidence submission towards the end of the interim access agreement initiating the NICE appraisal.

### **SMC**

Es wurde noch keine Beurteilung zu TRIKAFTA (KAFTRIO) publiziert.

### **NCPE**

Es wurde noch keine Beurteilung zu TRIKAFTA (KAFTRIO) publiziert.

### **HAS**

Es wurde noch keine Beurteilung zu Patienten ab 6 Jahren von TRIKAFTA (KAFTRIO) publiziert.

### **TLV**

TRIKAFTA (KAFTRIO) wird in Schweden aktuell nicht erstattet.

## **Auszug aus den Expertengutachten**

*„[...] Durch die symptomatische Therapie lässt sich eine rasche Verschlechterung der Lungenfunktion verlangsamen, die dennoch im Lauf des Lebens eintritt und im Endeffekt zu einer reduzierten Lebenserwartung führt. Im Lauf der Erkrankung nimmt der Therapieaufwand zu und erwachsene Patienten mit CF verbringen bis zu 6 Stunden pro Tag mit der Therapie. Häufige andere Komplikationen sind u.a. die Entwicklung eines Diabetes oder die schleichende Entwicklung einer Osteoporose. Zusammengefasst möchte ich betonen, dass wir auch bei vergleichsweise milden Verläufen einer CF eine deutliche Verbesserung nach Start von TRIKAFTA sehen und die Patienten in der Tat praktisch «gesund» sind. Dies führt dann zu einer Reduktion der Therapien und somit auch der entsprechenden*

*Kosten. Zusätzlich beobachten wir ganz klar auch einen positiven Effekt auf andere von der CF betroffene Organe und können auch in der klinischen Anwendung bestätigen, dass verschiedene Komplikationen, wie die Entwicklung eines Diabetes, durch TRIKAFTA verhindert werden.*

*Vor dem Hintergrund dieser Erfahrungen und auch der zunehmenden Erfahrung mit TRIKAFTA bei jüngeren Kindern im Rahmen von Studienteilnahmen ist für mich eine so einschränkende Limitatio für die Gabe des Medikamentes nicht sinnvoll. Ich wäre daher – auch aus verschiedenen anderen Gründen – unbedingt dafür, die Limitatio abzuschaffen oder zumindest deutlich zu lockern.[...]*

*„[...] We have several examples of children who claimed that they were hardly affected anyway and now realize how much better they feel since they started taking the drug. Objective measurement parameters such as lung function confirm this, even when spirometry showed FEV1 well above 90% pred. before TRIKAFTA start. For most patients and particularly in children, the complete absence of secretion in the airways and the normalization of LCI (lung clearance index) under TRIKAFTA means that patients may no longer need regular professional respiratory physiotherapy and can significantly reduce their routine therapy.*

*In addition to the unsurprising effects on the lungs, however, we have also observed very positive effects on the development of other complications, such as body weight, intestinal symptoms, diabetes and nasal polyps.*

*In summary, we cannot only confirm study results for more severely affected patients, but in real-life see that even in comparatively mild courses of CF a clear clinical improvement can be seen early after starting TRIKAFTA in the vast majority of patients. Almost all CF children are indeed practically "healthy".*

*This then leads to a reduction in standard therapies and, thus, also in the corresponding costs. The continuation of current therapies must therefore be left to the discretion of the CF specialist.*

*Against the background of these experiences and given the positive results from ongoing clinical trials in patients especially younger children with CF, a limitatio for the administration of the drug is not reasonable for us and thus should be abolished in our eyes.[...]*

### **Medizinischer Bedarf**

Die Therapiemöglichkeiten vor Einführung der CFTR-Modulatoren waren symptomatischer Art wie zum Beispiel Physiotherapie und Ernährungstherapie und medikamentöse Massnahmen wie Mukolytika, Antibiotika, Antimykotika, Antiphlogistika und Substitution von Pankreasenzymen.

Bislang haben die derzeit zugelassenen CFTR-Modulatoren IVA, LUM/IVA und TEZ/IVA keinen ausreichend grossen Effekt gezeigt, um bei allen Patienten mit mindestens einer F508del-CFTR-Mutation klinisch wirksam zu sein.

ELX/TEZ/IVA stellt eine neue Option für eine Behandlung mit CFTR-Modulatoren für Patienten mit CF ab 6 Jahren dar.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
84 Tabletten (Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor bzw. Ivacaftor): 56 Filmtabletten 100 mg / 50 mg / 75 mg 28 Filmtabletten 150 mg	17'300.02	17'978.50
84 Tabletten (Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor bzw. Ivacaftor): 56 Filmtabletten 50 mg / 25 mg / 37.5 mg 28 Filmtabletten 75 mg	17'300.02	17'978.50

- mit einer Limitierung:

*„Nach Kostengutsprache der Versicherer und vorgängiger Evaluation durch den Vertrauensarzt.*

Zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 6 - 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Die Indikationsstellung, Erstverordnung und die Therapieüberwachung müssen von einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose (Siehe Liste der Swiss Working Group CF; <http://www.sgpp-sspp.ch>) erfolgen.

Der Therapieverlauf aller behandelten CF-Patienten muss alle 3 Monate im europäischen CF-Register (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>) erfasst werden (Lungenfunktion, Dosierung, Compliance, Therapieunterbrüche):

- Bei allen Patienten muss vor Therapie-Beginn ein Ausgangswert für FEV1 (%) bestimmt werden.
- Bei allen Patienten muss vor Therapie-Beginn ein Ausgangswert für den Schweisschlorid-Level bestimmt werden. Diese Messung ist einmal nach 3 Monaten zu wiederholen und die Werte sind im Register zu erfassen.
- Die Anzahl pulmonaler Exazerbationen in den 2 Jahren vor der Therapie ist anzugeben.
- Das FEV1 (%) ist während der Therapie alle drei Monate zu messen.
- Alle stationären Spital-Aufenthalte sind im Register zu erfassen (Anzahl der Spitaltage).
- Die Anzahl und die Dauer aller pulmonalen Exazerbationen sind im Register festzuhalten.
- Bei einer pulmonalen Exazerbation ist die antibiotische Therapie wie folgt zu erfassen: Wirkstoff-Bezeichnung des Antibiotikums; Dauer der Antibiotikatherapie; intravenös vs. peroral vs. inhalativ; stationär vs. ambulant.
- Pulmonale Exazerbationen und der Antibiotikabedarf sind alle 6 Monate nach Therapiebeginn zu dokumentieren.
- Bei einem Therapieabbruch ist der Grund für den Abbruch anzugeben.

Die Therapie ist nach 6 und 12 Monaten nur fortzuführen, wenn keine anhaltende Verschlechterung der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert

ODER

eine Reduktion der Anzahl klinisch relevanter pulmonaler Exazerbationen (mit Hospitalisation, i. v. Antibiotikatherapie) eintritt.

Die Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war resp. der IV, auf deren erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.

Kontakt:

Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH

Pricing & Market Access

Baarerstrasse 88, 6300 Zug

E-Mail: [PMA-CH@vrtx.com](mailto:PMA-CH@vrtx.com),

- mit Auflagen.

## **5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Januar 2024.**