



(21144) TRIKAFTA, VERTEX Pharmaceuticals (CH) GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2021

1 Zulassung Swissmedic

TRIKAFTA wurde von Swissmedic per 10. Dezember 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

Trikafta ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren, die entweder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

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 epithelialer 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 Potentiator, 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 Therapiemöglichkeiten vor Einführung der CFTR-Modulatoren waren symptomatischer Art:

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

Bisher 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 445-102 - Middleton et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for CF with a single Phe508del allele. N. Engl. J. Med. 2019; 381: 1809–1819

Studie 445-102 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit 405 CF Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation waren und eine Minimalfunktions-Mutation (MF) aufweisen. Eine MF-Mutation ist definiert als eine Mutation, die entweder dazu führt, dass kein CFTR-Protein gebildet wird oder ein CFTR-Protein nicht funktionsfähig ist und wahrscheinlich nicht auf andere CFTR-Modulatoren (TEZ, IVA) anspricht.

Die Studie bestand aus einer Screeningphase von 28 Tagen gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsphase. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert:

- Behandlung mit ELX 200 mg / TEZ 100 mg / IVA 150 mg 1mal täglich morgens in Kombination mit IVA 150 mg 1mal täglich abends.
- Placebo (morgens und abends)

Das ppFEV₁ der Patienten während der Screeningphase von 28 Tagen musste zwischen ≥ 40 % und ≤ 90 % liegen und eine stabile CF Erkrankung bestehen.

Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte zu einer signifikanten Verbesserung der absoluten Veränderung des ppFEV₁ von dem Ausgangswert bis zur Woche 4 im Vergleich zu Placebo.

Primärer Endpunkt	ELX/TEZ/IVA (N = 200)	Placebo (N = 203)	Unterschied	P-Wert
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (95% KI)	13.6 % (12.4; 14.8)	-0.2 % (-1.3; 1)	13.8 % (12.1; 15.4)	< 0.001

Wichtige sekundäre Endpunkte	ELX/TEZ/IVA (N = 200) (95% KI)	Placebo (N = 203) (95% KI)	Behandlungs- unterschied (95% KI)	P-Wert
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ vom Baseline bis Woche 24	13.9 % (12.8;15.0)	-0.4 % (-1.5;0.7)	14.3 % (12.7;15.8)	< 0.001
Anzahl pulmonale Exazerbationen von Baseline bis Woche 24 (Ereignisrate pro Jahr)	41 (0.37)	113 (0.98)	0.37 RR (0.25; 0.55)	< 0.001
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 (mmol/l)	-42.2 (-44;-40.4)	-0.4 (-2.2; 1.4)	-41.8 (-44.4; -39.3)	< 0.001

Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	-41.2 (-43.1;-39.2)	0.1 (-1.9;2.0)	-41.2 (-44.0;-38.5)	< 0.001
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R von Baseline bis Woche 24	+17.5 (15.6;19.5)	-2.7 (-4.6;-0.8)	20.2 (17.5;23)	< 0.001
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R von Baseline bis Woche 4	+18.1 (15.9;20.4)	-1.9 (-4.2;0.3)	20.1 (16.9;23.2)	< 0.001
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis zu Woche 24 (kg/m ²)	+1.13 (0.99;1.26)	+0.09 (-0.05;0.22)	1.04 (0.85;1.23)	< 0.001

Studie 445-103 – Heijerman 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 doubleblind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019 394:1940-48

Studie 445-103 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie. Teilnahmeberechtigt waren Personen mit stabiler CF, die homozygot für die F508del-Mutation sind, 12 Jahre oder älter sind und ein ppFEV₁ zwischen 40 bis 90 % hatten.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Einlaufphase mit TEZ/IVA, danach wurden 107 Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

55 Patienten wurden während 4 Wochen mit TRIKAFTA behandelt, 52 Patienten mit SYMDEKO.

Primärer Endpunkt war die absolute Veränderung des ppFEV₁ vom Baseline (also Ende der Einlaufphase mit TEZ/IVA plus IVA gemessen) in Woche 4.

Die mit TRIKAFTA behandelten Patienten hatten eine Behandlungsdifferenz von 10 % least squares mean (LSM) (95% KI: 7.4;12.6; p<0.0001) des ppFEV₁ im Vergleich zu TEZ/IVA Gruppe.

Die mit TRIKAFTA behandelten Patienten hatten bezüglich Schweißchloridkonzentration eine Behandlungsdifferenz von -45.1 mmol/l LSM (95% KI: -50.1;-40.1; p<0.0001) und bezüglich CFQ-R score 17.4 Punkte LSM (95% KI: 11.8;23.0; p<0.0001) im Vergleich zur SYMDEKO Gruppe.

Studie 445-105 - Study Report, Vertex, 20.03.2020. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation

Eine noch nicht abgeschlossene, unverblindete Verlängerungsstudie von 96 Wochen Dauer zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit TRIKAFTA wird derzeit an Patienten durchgeführt, die aus den Studien 445-102 und 445-103 übernommen wurden.

Bei Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind und von Studie 445-103 übernommen wurden (n=107), wurde eine Interimsanalyse bezüglich der Wirksamkeit durchgeführt, nachdem sie die Untersuchung in Woche 24 von Studie 445-105 abgeschlossen hatten.

Patienten, die in Studie 445-103 TRIKAFTA erhielten und die Behandlung in Studie 445-105 fortsetzten, zeigten weiterhin ähnliche Werte, wie sie die in der kontrollierten Studien-Phase erreichten wurden betreffend ppFEV₁, die Scores der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R und die Schweißchloridkonzentration bis einschliesslich Woche 28 der kumulativen Behandlung (d.h. bis einschliesslich Woche 24 in Studie 445-105). Die Ergebnisse der jährlichen pulmonalen Exazerbationsrate nach 28 Wochen kumulativer Behandlung (d.h. bis einschliesslich Woche 24 in Studie 445-105) sowie der BMI- und BMI-z-Score nach 28 Wochen kumulativer Behandlung (Woche 24 in Studie 445-105) waren ähnlich, wie, die bei Patienten mit den in Studie 445-102 untersuchten Genotypen beobachtet wurden.

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).

In Studie 445-102 betrug der Anteil von Patienten, die die Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig absetzten, bei den mit TRIKAFTA behandelten Patienten 1 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 0 %.

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.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

TRIKAFTA zeigt im Vergleich zu Placebo und zu SYMDEKO (TEZ/IVA) bessere Resultate bezüglich primären und sekundären Endpunkten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

TRIKAFTA wird in einer Packung mit 84 Tabletten angeboten und reicht für eine Therapie von 4 Wochen. Eine Packung enthält 4 Walletpackungen für je eine Woche mit 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.

Medizinischer Bedarf

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

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

Aktuell stehen die CFTR-Modulatoren KALYDECO, ORKAMBI und SYMDEKO zur Therapie zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Januar 2024

Nach Kostengutsprache der Versicherer und vorgängiger Evaluation durch den Vertrauensarzt.

Nur zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren, die entweder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation 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.

Einsatz nur bei Patienten mit Diätberatung vor Therapiebeginn UND bestehender und fortzusetzender Atemphysiotherapie und Inhalationstherapie UND einem FEV1 < 90% vor Behandlungsbeginn ODER mehrmaligen pulmonalen Exazerbationen pro Jahr ODER regelmässigen Antibiotikabehandlungen ODER

einer mittels bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) nachgewiesenen Schädigung der Lunge vor Therapiebeginn.

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

- Mit weiteren Auflagen.
- Aufgrund des TQV mit den bestehenden Therapieoptionen.
- Mit einem Innovationszuschlag (IZ) von 20 Prozent.
- Unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 5. Januar 2021, Preisen aus 4 Referenzländern (A, D, DK, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP und Fr. 0.1436/DKK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
84 Tabletten (Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor bzw. Ivacaftor): - 56 Filmtabletten 100 mg / 50 mg / 75 mg - 28 Filmtabletten 150 mg	Fr. 17'638.59

- Der SL-Preis entspricht dem APV.
- Der wirtschaftliche Fabrikabgabepreis wurde hälftig aus APV und TQV berechnet.
- Mit einer Rückerstattung auf den wirtschaftlichen Fabrikabgabepreis der Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH an den Krankenversicherer für jede bezogene Packung TRIKAFTA.
- Zu folgendem publizierten FAP:

84 Tabletten (Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor bzw. Ivacaftor): - 56 Filmtabletten 100 mg / 50 mg / 75 mg - 28 Filmtabletten 150 mg	Fr. 17'638.59
---	---------------

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2024.