



(21144) TRIKAFTA, Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH

Erweiterung der Limitierung (GÄL) per 1. Dezember 2021

1 Zulassung Swissmedic

TRIKAFTA wurde von Swissmedic per 14. September 2021 mit folgender Indikation zugelassen:
Trikafta ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 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 Potentiatoren, 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 Menge und 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 fünf Phase-3-Studien nachgewiesen. In diesen Studien wurden CF-Patienten aufgenommen, welche mindestens eine F508del-Mutation aufwiesen.

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 445-104 - Barry et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes, N Engl J Med 2021;385:815-25.

Studie 445-104 war eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie an Patienten, die heterozygot für die F508del (F)-Mutation waren und eine Gating(G)- oder Restfunktions(RF)-Mutation im zweiten Allel aufwiesen.

Patienten ab 12 Jahren mit einem ppFEV₁-Wert zwischen 40% und 90% beim Screening erhielten entweder Ivacaftor (Patienten mit F/G-Mutation) oder Tezacaftor/Ivacaftor (Patienten mit F/RF-Mutation) im Rahmen einer 4-wöchigen unverblindeten Einlaufphase.

Patienten mit dem F/R117H-Genotyp erhielten Ivacaftor während der Einlaufphase.

Anschliessend wurden die Patienten randomisiert der Trikafta-Gruppe zugewiesen oder blieben bei der CFTR-Modulator-Therapie, die sie in der Einlaufphase erhalten hatten. Das mittlere Alter bei Baseline, nach der Einlaufphase, betrug 37.7 Jahre, und der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert betrug 67.6% (Bereich: 29.7%; 113.5%).

Im Anschluss an eine 4-wöchige Einlaufphase mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor zeigte der primäre Endpunkt der mittleren absoluten Veränderung des ppFEV₁-Werts innerhalb der Behandlungsgruppe von Baseline bis einschliesslich Woche 8 bei der TRIKAFTA-Gruppe im Verlauf eine statistisch signifikante Verbesserung um 3.7 Prozentpunkte (95 % KI: 2.8; 4.6; p<0.0001). Die mittlere Verbesserung des ppFEV₁ wurde bei der ersten Untersuchung an Tag 15 festgestellt. Die Gesamtverbesserungen des ppFEV₁ waren unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV₁-Ausgangswert, geographischer Region und Genotyp-Gruppe (F/G oder F/RF) zu beobachten.

Primärer Endpunkt	Kontrollgruppe (n=126)	TRIKAFTA (n=132)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 8 (Prozentpunkte)	0.2 (-0.7; 1.1)	3.7 (2.8; 4.6)

Sekundäre Endpunkte	Kontrollgruppe (n=126)	TRIKAFTA (n=132)
Absolute Veränderung der Schweisschloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis einschliesslich Woche 8 (mmol/l)	0.7 (-1.4; 2.8)	22.3 (-24.5; -20.2) p<0.0001
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R gegenüber dem Ausgangswert bis einschliesslich Woche 8 (Punkte)	1.6 (-0.8; 4.1)	10.3 (8.0; 12.7)

Studie 445-105 - Nicht publizierter Studienreport. 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 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), wie die, die sie in der kontrollierten Studien-Phase erreichten. 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.

Die Sicherheitsdaten der folgenden Studien stimmten mit den in Studie 445-102 erhobenen Sicherheitsdaten überein.

- Eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie an 107 Patienten (Studie 445-103).
- Eine 96-wöchige offene klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-105) an Patienten, die von Studie 445-102 und 445-103 übernommen wurden; eine Interimsanalyse wurde bei 509 Patienten durchgeführt, darunter 58 Patienten mit ≥ 48 Wochen kumulativer Behandlung mit TRIKAFTA.
- Eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie an 258 Patienten (Studie 445-104).
- Eine 24-wöchige, offene Studie an 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (Studie 445-106).

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

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.

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 Endpunkten zeigen.

	Tezacaftor plus ivacaftor group (n=52)	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor group (n=55)	Difference* (95% CI)	p value
Primary outcome				
Absolute change in ppFEV ₁ 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

TRIKAFTA zeigt im Vergleich zu IVA (KALYDECO) und zu SYMDEKO (TEZ/IVA) bessere Resultate bezüglich dem primären Endpunkt in der neu beantragten Indikation.

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 Wallets mit je 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.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Die Dokumentation der Wirksamkeit in der beantragten Zusatzpopulation beruht auf Studie 104 bei heterozygoten CF-Patienten ab 12 Jahren, die neben der F508del Mutation eine Zweit-Mutation aufwiesen, welche für eine Behandlung mit IVA oder für eine Behandlung mit TEZ/IVA qualifizierten. Betreffend den primären und die hierarchisch kontrollierten sekundären Endpunkte zeigte die Studie konsistent statistisch signifikante Unterschiede einerseits gegenüber Baseline, andererseits auch zugunsten der Kombination ELX/TEZ/IVA gegenüber IVA oder TEZ/IVA.

Subgruppenanalysen zeigten für die untersuchten Mutationen insgesamt Vorteile der Kombination ELX/TEZ/IVA sowohl gegenüber IVA wie auch TEZ/IVA.

In Studie 104 wurden keine schwerwiegenden Sicherheits- und Verträglichkeitsprobleme berichtet und keine neuen mutmasslich relevanten Sicherheitssignale wurden identifiziert.

EMA (CHMP Empfehlung 26.06.2020)

EMA's human medicines committee (CHMP) has recommended granting a marketing authorisation in the European Union for Kaftrio, the first triple combination therapy for the treatment of cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who are homozygous for the F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene or heterozygous for F508del in the CFTR gene with a minimal function (MF) mutation. This treatment is expected to provide a new therapeutic option for many cystic fibrosis patients, including those with MF mutations where no treatment exists.

FDA

ELX/TEZ/IVA showed substantial evidence of efficacy in the treatment of CF in patients 12 years of age and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene. The Division of Risk Management (DRISK) has determined that a REMS is not needed to ensure the benefits of ELX/TEZ/IVA outweigh its risks. Based on the currently available data, there is an absence of new safety concerns unique to the ELX/TEZ/IVA combination compared with ivacaftor when used as either a single-agent treatment or in combination with lumacaftor or tezacaftor.

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 auf F508del-CFTR, um bei allen Patienten mit mindestens einer F508del-CFTR-Mutation klinisch wirksam zu sein. Es wird ein neuartiger CFTR-Modulator benötigt, der die F508del-CFTR-Funktion weiter verbessern kann, um einen signifikanten klinischen Nutzen zu erzielen. Dies ist wichtig, da in der Schweiz Patienten mit mindestens einer Kopie der F508del-CFTR-Mutation rund 84% der gesamten CF-Population ausmachen.

Ausserdem besteht weiterhin auch ein ungedeckter Bedarf an wirksameren Behandlungen für Patienten, die mit zugelassenen CFTR-Modulatoren behandelt werden, einschliesslich Patienten mit F508del-haltigen Genotypen (F/Gating- und F/RF-Patienten).

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 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.

Kriterien vor Therapiebeginn

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.

Bei einem Therapiewechsel auf TRIKAFTA von Patienten, die mehrere Monate mit KALYDECO, ORKAMBI oder SYMDEKO gemäss SL-Limitierung behandelt wurden, müssen die genannten Kriterien vor Therapiebeginn nicht erneut nachgewiesen werden.

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 Auflagen.
- Aufgrund des TQV mit den bestehenden Therapieoptionen.
- Mit einem Innovationszuschlag von 20 Prozent.
- Unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 8. November 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
84 Tabletten (Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor bzw. Ivacaftor): - 56 Filmtabletten 100 mg / 50 mg / 75 mg - 28 Filmtabletten 150 mg	17'706.61

- 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 Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Januar 2024.