

Public Summary SwissPAR vom 04.01.2022

Trikafta[®] (Wirkstoffe: Elexacaftor, Ivacaftor, Tezacaftor)

Indikationserweiterung in der Schweiz: 14.09.2021

Arzneimittel (Filmtabletten) zur Behandlung von zystischer Fibrose

Über das Arzneimittel

Das Arzneimittel Trikafta enthält die Wirkstoffe Elexacaftor, Ivacaftor und Tezacaftor. Trikafta wurde am 10. Dezember 2020 von Swissmedic bereits für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) zugelassen, welche entweder auf beiden Chromosomen einen F508del-Defekt aufweisen, oder neben einem F508del-Defekt auf dem zweiten Chromosom einen Defekt aufweisen, bei dem kein «CFTR-Protein» gebildet wird (sogenannte «minimal function Mutation»).

Mit der Indikationserweiterung kann Trikafta nun auch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) eingesetzt werden, welche mindestens eine F508del-Mutation im «CFTR-Gen» (CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) haben.

Die zystische Fibrose (CF) ist eine genetische Krankheit, die durch einen Mangel und/oder Fehlfunktion des CFTR verursacht wird. Das CFTR-Gen codiert ein Protein, welches dem

Wasser- und Salztransport dient. Eine Funktionsstörung des CFTR-Protein kann unter anderem zur Bildung von zähem Schleim in der Lunge und Bauchspeicheldrüse führen.

Es gibt verschiedene Defekte des CFTR-Gens, die zu einer zystischen Fibrose führen können. Häufigster Defekt ist die fehlende Codierung für Phenylalanine (F508del). Circa 45 % der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose weisen einen solchen Defekt in beiden Chromosomensätzen auf, was bei Betroffenen zu einem weitgehenden Funktionsausfall von CFTR und damit zu einer schweren zystischen Fibrose führt. Daneben gibt es eine Reihe anderer Mutationen, welche auf verschiedene Weise und in unterschiedlichem Ausmass die Funktion von CFTR beeinträchtigen.

Da es sich bei dieser Krankheit um eine seltene und lebensbedrohende Krankheit handelt, wurde das Arzneimittel als «Orphan Drug» zugelassen. Mit «Orphan Drug» werden wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten bezeichnet

Wirkung

Nebst einer Reihe von symptomatischen Behandlungen stehen seit einigen Jahren auch Wirkstoffe zur Verfügung, welche je nach Mutation die Funktion von defektem CFTR-Protein verbessern können (sogenannte CFTR-Potentiator). Solche sind nur für bestimmte Defekte des CFTR-Gens zugelassen. Ein CFTR-Potentiator ist unter anderem der Wirkstoff Ivacaftor. Für die Wirkung von Ivacaftor müssen CFTR-Proteine an der Zelloberfläche vorhanden sein und der Wirkstoff wirkt nur bei sogenannten Gating-Defekten¹.

Der Wirkstoff Tezacaftor wird nur in Kombination mit dem Wirkstoff Ivacaftor eingesetzt. Tezacaftor kann die Bildung und den

Transport von CFTR-Proteinen an die Zelloberfläche verbessern. Diese Kombination wirkt auch bei F508del-Defekten.

Trikafta enthält neben den Wirkstoffen Ivacaftor und Tezacaftor als dritten Wirkstoff Elexacaftor. Elexacaftor kann auch die Bildung und den Transport von CFTR-Proteine an die Zelloberfläche verbessern, aber auf andere Weise als Tezacaftor. Der Wirkstoff kann nur in der neu zugelassenen Kombination mit allen drei Wirkstoffen zusammen eingesetzt werden. Damit wird eine Funktionsverbesserung des CFTR-Protein bei F508del Defekten erreicht.

Anwendung

Trikafta ist rezeptpflichtig und enthält zwei verschiedene Filmtabletten (Morgendosis und Abenddosis). Die Morgendosis enthält 100 mg Elexacaftor, 50 mg Tezacaftor und 75 mg Ivacaftor. Die Wirkstoffe sind in einer Tablette kombiniert. Die Abenddosis enthält nur 150 mg Ivacaftor.

Die übliche Dosierung beträgt 2 Filmtabletten der Morgendosis und 1 Filmtablette der

Abenddosis. Zwischen den Anwendungen der Morgen- und Abenddosis soll ein Abstand von etwa 12 Stunden eingehalten werden.

Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen, zerkaut oder aufgelöst werden und sollten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden.

Wirksamkeit

Für die Erstzulassung von Trikafta waren vor allem zwei Studien für die Beurteilung der Wirksamkeit ausschlaggebend. Bei diesen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit CF untersucht, die auf beiden Chromosomen einen F508del-Defekt hatten oder auf einem Chromosom einen F508del-Defekt und auf dem zweiten Chromosom eine MF Mutation („minimal function Mutation“). Es kann davon ausgegangen werden, dass

diese untersuchten Mutationen sich in Bezug auf das Krankheitsbild als schwere Erkrankungen ausdrücken.

Für die beantragte Indikationserweiterung war für die Beurteilung der Wirksamkeit vor allem die Studie 104 von Bedeutung. Bei dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit CF untersucht, die neben der F508-Mutation in einem Chromosom eine zweite

¹ Gating-Defekt: Ein Defekt (Mutation) im Aufbau des CFTR-Protein, wodurch ein CFTR-Proteinkanal entsteht, der nicht korrekt öffnet.

Mutation aufwiesen, wie sie für die Behandlung mit Ivacaftor allein oder in Kombination mit Tezacaftor zugelassen ist. Nach 4-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor wurden insgesamt 258 Patientinnen und Patienten über 8 Wochen entweder mit Trikafta oder weiter mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelt.

Die Behandlung mit Trikafta führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zum Anfang der Behandlung, aber auch im Vergleich zur Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor. Die durchschnittliche Verbesserung setzte schnell ein und hielt über den gesamten 8-wöchigen Behandlungszeitraum an.

Vorsichtsmassnahmen, unerwünschte Wirkungen & Risiken

Trikafta darf bei einer Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder einem der Hilfsstoffe nicht angewendet werden.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Trikafta sind Hautausschlag, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Infektionen der oberen Atemwege (Erkältung), Halsschmerzen, verstopfte Nase, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, erhöhte Leber-

enzymwerte (Anzeichen für eine Leberbelastung) oder Veränderung der Art der Bakterien im Schleim.

Alle Vorsichtsmassnahmen, Risiken und weitere mögliche unerwünschten Wirkungen sind in der Patientinnen- und Patienteninformation (Packungsbeilage) sowie in der Fachinformation aufgeführt.

Begründung des Zulassungsentscheids

Die vorgelegte zusätzliche Studie 104 zeigt einen Nutzen von Trikafta auch bei Erkrankungen an zystischer Fibrose mit F508del-Defekten an nur einem Chromosom und einer zweiten Mutation am anderen Chromosom, die für die Behandlung mit Ivacaftor allein oder in Kombination mit Tezacaftor zugelassen ist. Zweitmutationen, die nur mit geringer Funktionsbeeinträchtigung einhergehen, wurden in dieser Studie aber nicht gezielt untersucht. Insgesamt lässt die Datenlage offen, ob Patientinnen und Patienten mit nur sehr leichter zystischer Fibrose nicht genügend von Trikafta profitieren können.

Die derzeit in der Schweiz üblichen Diagnosekriterien für eine zystische Fibrose beinhalten Kriterien, die eine gewisse Schwere der

Erkrankung erfordern. Daher geht Swissmedic davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit heterozygoten F508del-Mutationen, welche die Diagnosekriterien erfüllen, eine ausreichend schwere Krankheit aufweisen, so dass der Nutzen der Behandlung mit Trikafta die Risiken in der erweiterten Indikation überwiegt.

Swissmedic hat daher das Arzneimittel Trikafta mit den Wirkstoffen Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor in der Schweiz auch zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, welche auf mindestens einem Chromosom einen F508del Defekt aufweisen.

Weitere Informationen zum Arzneimittel

Information für medizinisches Fachpersonal: [Fachinformation Trikafta®](#)

Information für Patientinnen und Patienten (Packungsbeilage): [Patientinnen- und Patienteninformation Trikafta®](#)

Weitere Fragen beantwortet das medizinische Fachpersonal (Arzt/Ärztin, Apotheker/Apothekerin und andere).

Der Stand dieser Information entspricht demjenigen des SwissPAR. Neue Erkenntnisse über das zugelassene Arzneimittel fliessen nicht in den Public Summary SwissPAR ein.

In der Schweiz zugelassene Arzneimittel werden von Swissmedic überwacht. Bei neu festgestellten unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder anderen sicherheitsrelevanten Signalen leitet Swissmedic die notwendigen Massnahmen ein. Neue Erkenntnisse, welche die Qualität, die Wirkung oder die Sicherheit dieses Medikaments beeinträchtigen könnten, werden von Swissmedic erfasst und publiziert. Bei Bedarf wird die Arzneimittelinformation angepasst.