

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor	7
Abbildung 2: Strukturformel von Ivacaftor	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (<i>area under the concentration versus time curve</i>)
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CL/F	Scheinbare Clearance
C _{max}	Maximal gemessene Konzentration (<i>maximum observed concentration</i>)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
CYP450	Cytochrom P450
eCTD	<i>Electronic Common Technical Document</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Leserasterverschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
M1	Hydroxymethyl-Ivacaftor (Metabolit 1)
M6	Ivacaftor-Carboxylat (Metabolit 6)
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
V _z	Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lumacaftor/Ivacaftor
Handelsname:	Orkambi®
ATC-Code:	R07AX30

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11526372	EU/1/15/1059/001	200/125 mg (Lumacaftor/Ivacaftor)	56 Filmtabletten*
* In Deutschland wird im Unterschied zu der in den offiziellen Zulassungsunterlagen bei der EMA zum Zeitpunkt der Zulassung ausgewiesenen Packungsgröße von 112 Tabletten ausschließlich eine Packungsgröße von 56 Tabletten in Verkehr gebracht. Die EMA wird darüber von Vertex unmittelbar nach der Zulassungsentscheidung in Form einer Typ 1A-Variation in Kenntnis gesetzt. Aus diesem Grund wird im gesamten Nutzendossier an den entsprechenden Stellen nur die 56-er Packungsgröße angegeben.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zystische Fibrose (*cystic fibrosis*, CF) beruht auf einem Defekt des *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Proteins, einem epithelialen transmembranen Chloridionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, der Bauchspeicheldrüse sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht mehr ausreichend vorhanden oder in der Lage, Chloridionen aus der Zelle abzugeben, so dass sich in der Lunge mangels osmotischer Wasseraufnahme aus dem Gewebe ein zäher Bronchialschleim bildet, der nicht abtransportiert werden kann. Dadurch kommt es einerseits zu obstruktiven Lungenkomplikationen und andererseits sind CF-Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (1), wodurch es zu progredienter Lungengewebschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist jedoch nicht auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt, es handelt sich vielmehr um eine schwere Multi-Organ-Erkrankung, die u.a. häufig mit einer Pankreas-Dysfunktion, Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darm-Funktionsstörungen und erhöhter Elektrolyt-Konzentration im Schweiß einhergeht. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß der Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen (2).

Insgesamt sind bis heute ungefähr 2.000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (3, 4), die in 6 verschiedenen Mutationsklassen, auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Protein-Produktion und -Funktion, zusammengefasst werden (4, 5). Klasse I stellt Nonsense-Mutationen dar, wodurch kein vollständiges Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II (dazu gehört u. a. die Mutation F508del) wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche. Mutationen der Klasse III werden auch Gating-Mutationen genannt (dazu gehört u.a. die Mutation G551D), hier ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals gestört. Die Leitfähigkeit des Ionenkanals ist bei Mutationen der Klasse IV beeinträchtigt. Splicing-Fehler

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

werden als Klasse V und Mutationen am C-Terminus des CFTR-Proteins als Klasse VI-Mutation klassifiziert. Für Klassifikationssysteme, die 5 Klassen beschreiben sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht.

Von den derzeit ungefähr 2.000 bekannten Mutationen im CFTR-Gen, sind 159 CFTR-Mutations-Varianten für über 96% aller CF-Erkrankungen verantwortlich. Davon wurden bisher 127 CFTR-Mutationen identifiziert, die nach klinischen und funktionellen Kriterien CF verursachen (6).

Chemische Eigenschaften von Lumacaftor und Ivacaftor:

Das Medikament Orkambi® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770).

Lumacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 1) erhöht *in vitro* die Dichte von CFTR-Kanalproteinen auf der Zelloberfläche, welche durch die F508del-Mutation in zu geringer Menge exprimiert werden, indem es den Abbau von F508del-CFTR-Proteinen durch das Proteasom verhindert (7). Vorhandene Kanalproteine sind jedoch eingeschränkt funktionsfähig. Lumacaftor gehört aufgrund seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Korrektoren.

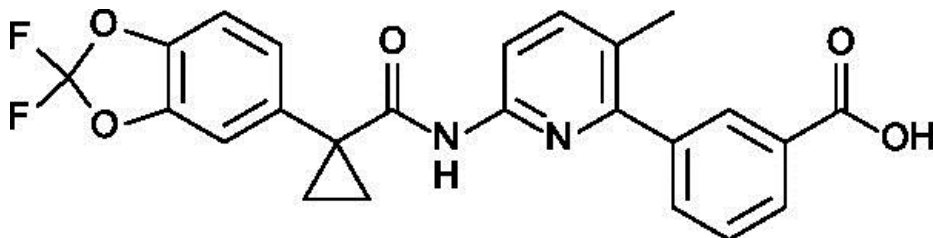


Abbildung 1: Strukturformel von Lumacaftor

Ivacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 2) stellte bisher den einzigen zugelassenen Wirkstoff zur ursächlichen Behandlung von CF-Patienten dar.

Ivacaftor verbessert die Funktionsfähigkeit an der Zelloberfläche befindlicher CFTR-Proteinkanäle. Dieser Effekt wurde auch bei Lumacaftor-korrigiertem F508del-CFTR nachgewiesen. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Offenwahrscheinlichkeit des (defekten) Ionenkanals und die Chloridausscheidung aus den Zellen erhöht wird (8, 9). Der genaue molekulare

Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Ivacaftor gehört aufgrund

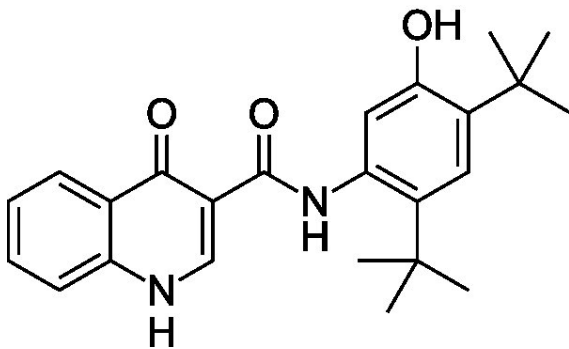


Abbildung 2: Strukturformel von Ivacaftor

seiner Wirkung zu den sogenannten CFTR-Potentioren.

In Kombination zeigen die beiden Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor *in vitro* einen positiven Effekt auf die Expressionsdichte und die Funktion von CFTR-Proteinkanälen. Lumacaftor als CFTR-Korrektor erhöht die Dichte von CFTR-Kanalproteinen auf der Zelloberfläche und Ivacaftor als CFTR-Potentiator erhöht zusätzlich die Offenwahrscheinlichkeit des defekten Ionenkanals. Insgesamt kommt es damit zu einem Anstieg des Chloridionentransports (10).

Resorption:

Lumacaftor wird oral verabreicht und erreicht etwa 4 h (Median) nach der Einnahme die maximale Konzentration. Nach oraler Mehrfachgabe von Lumacaftor stieg die Exposition von Lumacaftor generell proportional zur 24h-Dosis über den Bereich von 50 bis 1000 mg und erhöhte sich auf ungefähr das 2-fache, wenn es mit fetthaltigen Lebensmitteln eingenommen wurde (10).

Die maximale gemessene Konzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) waren bei gesunden Probanden bei ein- und mehrmaliger Einnahme von Lumacaftor annähernd proportional zur eingenommenen Dosis (25-600 mg bei einmaliger und 50-1000 mg bei mehrmaliger Verabreichung). Die terminale Halbwertszeit für Lumacaftor im Blutplasma lag bei annähernd 26 h im getesteten Dosisbereich. Eine Steady-State-Plasmakonzentration von Lumacaftor wurde nach annähernd 7 Behandlungstagen bei gesunden Probanden erreicht. Der Kumulationsquotient im Plasma lag im Bereich von 1,9 bis 2,2, basierend auf der AUC und über die getesteten Dosierungen (50-200 mg) nach annähernd 14 Tagen bei Gabe von Lumacaftor alle 24 h. Die Exposition (AUC) gegenüber Lumacaftor im Blutplasma war bei gesunden Probanden ungefähr 2-fach höher als bei CF-Patienten (11).

Ivacaftor wird oral verabreicht und erreicht die maximale Konzentration etwa 4 h (Median) nach der Einnahme. Die Verfügbarkeit von Ivacaftor erhöhte sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Lumacaftor generell proportional zur 12h-Dosis im Bereich von 150 bis

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

250 mg. In Kombination mit Lumacaftor erhöhte sich die Verfügbarkeit von Ivacaftor auf das 3-fache, wenn es mit fetthaltigen Lebensmitteln eingenommen wurde (10).

In zwei Studien (005 und 006) reduzierte Lumacaftor im *Steady State* erheblich die Verfügbarkeit von Ivacaftor (um ca. 80%) aufgrund des CYP3A-Induktionseffektes von Lumacaftor (11). Diese Eigenschaft von Lumacaftor ist auch die Ursache für die in der Kombination erhöhte Dosierung von Ivacaftor (250 mg alle 12 h im Vergleich zu 150 mg alle 12 h bei Kalydeco). Mit der höheren Ivacaftor-Dosierung (250 mg alle 12 h) werden bei Applikation der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombination wirksame Ivacaftor-Spiegel *in vivo* erreicht (11, 12). Die Exposition (AUC) gegenüber Ivacaftor im Blutplasma war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar (10).

Distribution:

Die Bindung von Lumacaftor und Ivacaftor an Plasmaproteine beträgt für jeden der beiden Wirkstoffe ungefähr 99%. Dabei bindet Lumacaftor primär an Albumin und Ivacaftor primär an saures Alpha-1-Glykoprotein und Albumin (11).

Bei oraler Gabe von 400 mg **Lumacaftor** alle 12 h bei CF-Patienten nach Nahrungsaufnahme betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) 23,5 l zentral und 33,3 l peripher (11).

Nach oraler Gabe von **Ivacaftor** 250 mg alle 12 h in Kombination mit Lumacaftor betrug das scheinbare Verteilungsvolumen 95,0 l zentral und 201,0 l peripher (11).

Biotransformation:

Daten aus *in vivo* und *in vitro*-Studien deuten darauf hin, dass **Lumacaftor** hauptsächlich durch Oxidation von CYP3A und Glukuronidierung metabolisiert wird (11).

In vivo und *in vitro*-Studien zeigten, dass **Ivacaftor** hauptsächlich über die 3A-Isozyme des Cytochrom P450 (CYP) metabolisiert wird. Es existieren zwei primäre Metaboliten von Ivacaftor im menschlichen Organismus. Der Erste (M1) verfügt über etwa 1/6 der Aktivität von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv betrachtet, während der Zweite (M6) weniger als 1/50 der Aktivität von Ivacaftor zeigt und entsprechend nicht als pharmakologisch aktiv bezeichnet wird (11).

Ausscheidung:

Lumacaftor wird im Menschen in geringem Maße metabolisiert und größtenteils unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, während die Menge an unverändertem Lumacaftor im Urin vernachlässigbar ist. In einem Populationsmodell betrug für die Referenz-Kovariaten (18 Jahre, 70 kg, CF-Patient) der Schätzer für die mittlere scheinbare orale Clearance (CL/F) im Mittel 2,4 l/h (11).

Der größte Teil von **Ivacaftor** wird nach Metabolisierung mit dem Stuhlgang ausgeschieden, während die Menge an unverändertem Ivacaftor im Urin vernachlässigbar ist. In einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Populationsmodell betrug für die Referenz-Kovariaten (18 Jahre, 70 kg, CF-Patient) der Schätzer für die mittlere scheinbare orale Clearance im Mittel 25,1 l/h (11).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor ist das bisher einzige in Deutschland zugelassene Medikament zur ursächlichen Behandlung der zystischen Fibrose. Derzeit existieren keine anderen auf dem Markt verfügbaren Medikamente, welche der pharmakologischen Klasse der CFTR-Potentioren angehören. Lumacaftor hingegen ist der ebenfalls erste Vertreter der weiteren Klasse der CFTR-Korrektoren, der jedoch als Monotherapie keine Zulassung besitzt und in der Festkombination Lumacaftor/Ivacaftor erstmalig in Verkehr gebracht wird. Lumacaftor wirkt ursächlich gegen den bei der CF vorliegenden Mangel an funktionsfähigem CFTR-Protein (7).

Damit ist die Festkombination aus Lumacaftor/Ivacaftor das einzige Medikament zur kausalen Behandlung der Patienten mit CF mit homozygoter F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen. Lumacaftor/Ivacaftor ist nur für ein Anwendungsgebiet zugelassen.

Alle vor der Zulassung von Ivacaftor und der hier diskutierten Festkombination aus Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der CF zugelassenen bzw. verfügbaren Medikamente dienen lediglich der Linderung der Symptomatik der CF und ihrer Komplikationen. Eine spezifische Zulassung für die CF liegt sogar nur für wenige der eingesetzten Medikamente vor. Mit der Gesamtheit dieser Medikamente kann eine eingeschränkt verbesserte und zeitweise Kontrolle von Atemwegsentzündungen und -Infektionen, Sekretmobilisierung zur Reduktion der Atemwegsobstruktion sowie Korrektur von Ernährungsdefiziten, die durch die Pankreasinsuffizienz verursacht werden, erreicht werden. Diese symptomatischen Ansätze, die auch zusammengefasst als *best supportive care* (BSC) bezeichnet werden, hatten seit ihrer Verfügbarkeit außer Symptomlinderung auch eine gewisse Verlängerung der Überlebenszeit zur Folge (13, 14). Sie gehen in ihren einzusetzenden multiplen Kombinationen auch mit einer hohen Belastung des Patienten im Alltag einher. Kausal wirksam sind diese Ansätze jedoch allesamt nicht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Orkambi [®] ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	nein	19.11.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

- Aktuelle Fachinformation zu Orkambi[®] (10)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1.1:

Der ATC-Code wurde der aktuellen Fachinformation von Orkambi® entnommen (10).

Für Abschnitt 2.1.2:

Sämtliche Informationen zum Wirkmechanismus von Orkambi® entstammen Abschnitt 2.5 des Zulassungsantrages für Orkambi® an die EMA (eCTD 2.5 *clinical overview*) und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (10, 11).

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:

Die Angaben entstammen der aktuellen Fachinformation zu Orkambi® (10).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boucher, RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
2. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2015. CFMDB Statistics; Abrufbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app> [Zugriff am: 20.04.2015].
4. Wang, Y, Wrennall, JA, Cai, Z, Li, H, Sheppard, DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:47-57.
5. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.

6. Sosnay, PR, Siklosi, KR, Van Goor, F, Kaniecki, K, Yu, H, Sharma, N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013;45(10):1160-7.
7. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, Burton, B, Stack, JH, Straley, KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(46):18843-8.
8. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD, Burton, B, Cao, D, Neuberger, T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18825-30.
9. Van Goor, F, Hadida, S, Grootenhuis, PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem.* 2008(3):91-120.
10. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
11. Vertex Pharmaceuticals. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Clinical Overview, eCTD Section 2.5. 2014.
12. Boyle, MP, Bell, SC, Konstan, MW, McColley, SA, Rowe, SM, Rietschel, E, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527-38.
13. Smyth, AR, Bell, SC, Bojcin, S, Bryon, M, Duff, A, Flume, P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
14. Ratjen, F, Grasemann, H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(5):614-27.