

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.05.2025

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	13

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	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	8
Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor	9
Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor	9
Abbildung 2-4: Strukturformel von Elexacaftor	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ELX	Elexacaftor
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)
MSD	Membrandurchspannende Domäne (Membrane Spanning Domain)
PZN	Pharmazentralnummer
RF	Restfunktion (Residual Function)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TEZ	Tezacaftor

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:	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®)
Handelsname:	Kaftrio®
ATC-Code:	R07AX32
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
16387662	EU/1/20/1468/001	75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor	56 Tabletten
17855177	EU/1/20/1468/002	37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor	56 Tabletten
18824606	EU/1/20/1468/003	60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor	28 Beutel Granulat
18824635	EU/1/20/1468/004	75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor	28 Beutel Granulat

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Mukoviszidose oder zystische Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ist eine seltene autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit mehr als 105.000 Menschen betroffen sind (1-5). Die CF beruht auf einem Defekt des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Proteins, einem epithelialen, transmembranen Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, im Pankreas sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen wichtig ist. Durch einen Gendefekt ist der Kanal nicht ausreichend vorhanden oder nicht in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen 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-Patientinnen und -Patienten äußerst anfällig für akute und chronische Lungeninfektionen (6), wodurch es zu progredienter Lungengewebsschädigung und zum Verlust der Lungenfunktion kommt.

CF ist nicht nur auf pathologische Veränderungen der Lunge beschränkt. Es handelt sich vielmehr um eine schwere Multiorganerkrankung, die u. a. häufig mit einer Pankreasinsuffizienz, einer Lebererkrankung mit dem Risiko des Fortschreitens zur Leberzirrhose, Darmfunktionsstörungen und einer erhöhten Elektrolytkonzentration im Schweiß einhergeht. Darüber hinaus sind fast alle männlichen CF-Patienten unfruchtbar. Dabei ist das Ausmaß und die Dynamik der Progression von Funktionseinschränkungen und Organschäden abhängig von der vorliegenden Mutation im CFTR-Gen (7).

Insgesamt sind bis heute 2.121 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (8), von denen derzeit 1.085 Mutationen als krankheitsverursachend charakterisiert sind (9). Auf Basis ihrer Wirkung auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion werden die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen zusammengefasst (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (10-12): Klasse I stellt schwerwiegende Mutationen dar (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), durch die kein Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran. Bei Mutationen der Klasse III – auch Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Ionenkanals gestört. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt. Die Klassen V und VI fassen Mutationen zusammen, die die Menge des CFTR-Proteins reduzieren – entweder durch Verringerung der Synthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Stabilität (Klasse VI). Manche Klassifikationssysteme beschreiben lediglich fünf Mutationsklassen und fassen die Klasse V und VI zu einer Klasse zusammen; andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht.

Wirkmechanismus der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

CFTR-Modulatoren gehören zu einer pharmakologischen Klasse von Wirkstoffen, die sich spezifisch gegen den durch die vorliegende Mutation im CFTR-Gen verursachten Defekt des CFTR-Proteins richten und somit direkt gegen die Ursache der CF wirken. Es handelt sich um kleine Moleküle mit einer hohen Bioverfügbarkeit, die direkt an den CFTR-Proteinen ansetzen und deren Struktur oder Funktion verändern. Es werden zwei Formen von CFTR-Modulatoren unterschieden:

- CFTR-Korrektoren (wie Elexacaftor, Tezacaftor, Lumacaftor) erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, indem sie die zelluläre Verarbeitung und den Transport von normalem CFTR-Protein sowie diversen mutierten CFTR-Formen verbessern (13-15).
- CFTR-Potentioren (wie Ivacaftor) verbessern die Funktion der CFTR-Proteine in der Zellmembran. Ivacaftor z. B. erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt und verbessert dadurch den Transport von Chloridionen (16).

In der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sind erstmalig zwei CFTR-Korrektoren (Elexacaftor und Tezacaftor) mit einem CFTR-Potentiator (Ivacaftor) kombiniert worden (siehe Abbildung 2-1). In vitro-Untersuchungen zeigen, dass die Tripel-Kombination den CFTR-Chloridionentransport stärker erhöht als die Zweifachkombination (Tezacaftor/Elexacaftor, Ivacaftor/Elexacaftor, Ivacaftor/Tezacaftor) oder die einzelne Gabe der Wirkstoffe (Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor) (17). Die kombinierte Wirkung der drei Wirkstoffe verbessert die Aktivität der CFTR-Ionenkanalproteine wesentlich.

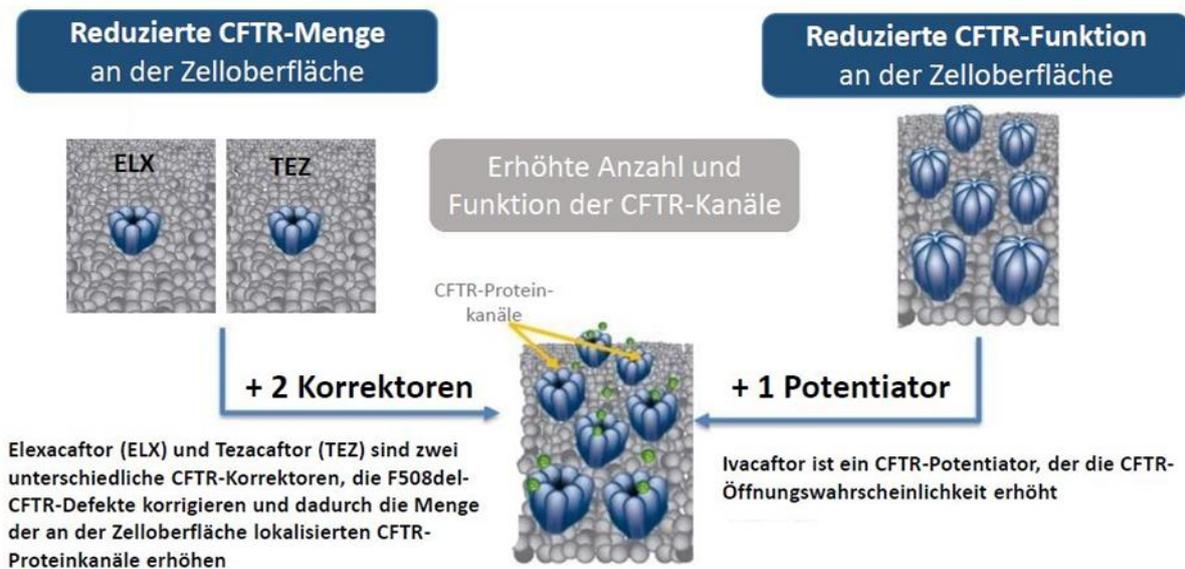


Abbildung 2-1: Prinzip des dualen pharmakologischen Ansatzes der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da sonst kein CFTR-Ionenkanalprotein gebildet wird (13). Bisher beschränkte sich das Einsatzfeld dabei auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. In vitro- und in vivo-Daten zeigen, dass auch das jeweilige Proteinprodukt von mindestens 506 weiteren Mutationen auf die Tripel-Kombination anspricht und somit effektiv zu einer Verbesserung der Aktivität der CFTR-Ionenkanalproteine führt (13). Mit der Tripel-Kombinationstherapie deckt Vertex den hohen therapeutischen Bedarf für einen Großteil der (Klein-)Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit CF ab 2 Jahren, die keine F508del-Mutation im CFTR-Gen tragen: Patientinnen und Patienten mit bestimmten Gating-Mutation oder einer R117H-Mutation wird eine weitere mit Vorteilen versehene CFTR-Modulatortherapie zur Verfügung gestellt, während Patientinnen und Patienten mit anderen Mutationen erstmals die Möglichkeit einer kausalen Therapie erhalten.

In den nachfolgenden Abbildungen werden die Strukturformeln für die drei Wirkstoffe der Kombinationstherapie dargestellt: Ivacaftor (Abbildung 2-2), Tezacaftor (Abbildung 2-3) und Elexacaftor (Abbildung 2-4).

Ivacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 2-2) verbessert die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Ionenkanäle. Der Wirkstoff verlängert die Dauer der Öffnung des durch Phosphorylierung aktivierten Kanals, wodurch die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals und die Chloridionenausscheidung aus den Zellen erhöht wird (18, 19). Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

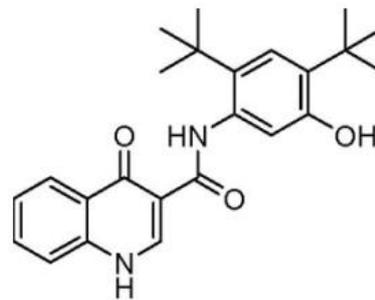


Abbildung 2-2: Strukturformel von Ivacaftor

Quelle: (20)

Tezacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 2-3) ist ein selektiver CFTR-Korrektor, der an die erste membrandurchspannende Domäne (Membrane Spanning Domain, MSD) des CFTR-Proteins bindet. Tezacaftor verbessert die zelluläre Verarbeitung und den Transport von normalem CFTR-Protein sowie diversen mutierten CFTR-Formen und erhöht dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche, was zu einem verstärkten Chloridionen-Transport *in vitro* führt (15, 21).

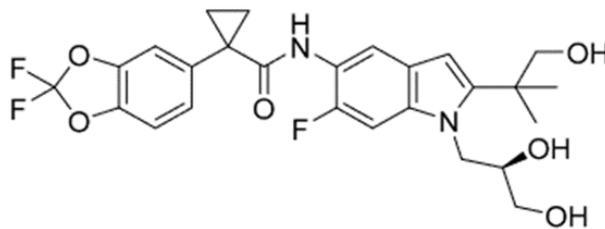


Abbildung 2-3: Strukturformel von Tezacaftor

Quelle: (20)

Elexacaftor (Strukturformel siehe Abbildung 2-4) ist ein selektiver CFTR-Korrektor, der wie Tezacaftor spezifisch die Faltung und Prozessierung der CFTR-Proteine verbessert und somit deren Anzahl in der Zellmembran erhöht. Die Bindung an das CFTR-Protein erfolgt für Elexacaftor und Tezacaftor jeweils an einer anderen Stelle, wodurch eine weitere Rationale der Kombination gegeben ist (14). Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wird so eine deutlich erhöhte Wirksamkeit erreicht (17).

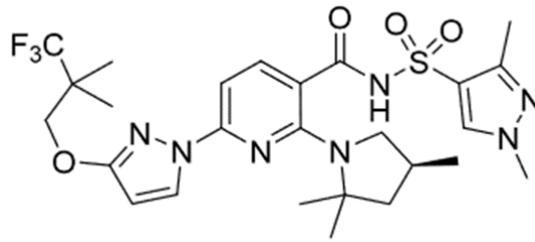


Abbildung 2-4: Strukturformel von Elexacaftor

Quelle: (20)

Die Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist bereits für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zugelassen, die homo- bzw. heterozygot für die F508del-Mutation sind. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in mehreren Phase-III-Studien bei Kleinkindern ab 2 Jahren (22), Kindern ab 6 Jahren (23, 24) und Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (25-27) mit CF die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt.

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 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].

Die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC) (13). Daraus ergeben sich die in nachfolgender Tabelle 2-3 aufgeführten Anwendungsgebiete.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).	nein	04.04.2025	A und B ^b
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Für das Dossier ergeben sich die folgenden Anwendungsgebiete:</p> <p>AWG A: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen</p> <p>AWG B: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

- European Public Assessment Report (EPAR) Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (13).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kaftrio® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die 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 Abschnitt 5.1).	21.08.2020
Kaftrio® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	26.04.2021
Kaftrio® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	07.01.2022
Kaftrio® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	22.11.2023
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

- EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kaftrio® (13).

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 Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (ATC-Code) wurde der ersten Fachinformation von Kaftrio® entnommen (28).

Für Abschnitt 2.1.2:

Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen den Fachinformationen von Kaftrio®, Kalydeco® und Orkambi® (13, 14, 16), präklinischen und klinischen Studien sowie weiterführender Primär- und Sekundärliteratur und öffentlich zugänglichen Quellen.

Für Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2:

Die Angaben entstammen dem aktuellen EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (13).

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. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022 Annual Data report. 2023.
2. Zolin A, Orenti A, Jung A, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report 2021. 2022.
3. Ahern S, Salimi F, Caruso M, Ruseckaite R, Wark P, Schultz A, et al. Australian Cystic Fibrosis Data Registry - Annual Report 2021. 2022.
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Patient Registry Annual Data Report 2023. 2024.
5. Rubin JL, Kreindler JL. Letter to the editor: A contemporary assessment of CFTR modulator use and eligibility. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024.
6. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*. 2007;58:157–70.
7. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9678):1891–904.
8. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. 2025. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 03.03.2025]
9. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History. 2025. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 03.03.2025]
10. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2519–31.
11. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;52:47–57.
12. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(2):117–33.
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
14. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Orkambi® 75 mg/94 mg /- 100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel. Stand: April 2024. 2024.
15. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand September 2024. 2024.
16. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
17. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1612-20.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(44):18825–30.
19. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*. 2008(3):91–120.
20. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2020.
21. Van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, J S, et al. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661 (Poster 217). Presented at the 30th , half Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, Florida, October 27-29. *Pediatric Pulmonology, The 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference*. 2016;51(S45):274.
22. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):59-67.
23. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021.
24. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3B, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022.
25. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, 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 double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-8.
26. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
27. Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-25.
28. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.