

**Dokumentvorlage, Version vom
20.03.2025**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio[®])

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 B

*Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab
2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation,
inklusive mindestens einer Gating-Mutation und
exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen
aufweisen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	18
Tabelle 3-2: Asymptomatische und symptomatische Manifestationen der CF.....	21
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische Therapien der CF	29
Tabelle 3-4: Punktprävalenz der registrierten CF-Patientinnen und -Patienten von 2017 bis 2023	39
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	43
Tabelle 3-7: Anzahl der registrierten CF-Patientinnen und -Patienten von 2017 bis 2023 (berichtete Werte) und Extrapolation der GKV-Patientenzahlen von 2024 bis 2030.....	45
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	76
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren.....	82
Tabelle 3-17: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	83
Tabelle 3-18: Anwendungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion	85
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	98
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen	16
Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF.....	21
Abbildung 3-3: Position der in vitro ansprechenden Mutationen und Bindestellen der CFTR-Modulatoren Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor in der Tertiärstruktur des CFTR-Proteins	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	ATP Binding Cassette
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (Breast Cancer Resistance Protein)
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic Adenosine Monophosphate)
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFLD	Cystic Fibrosis Liver Disease
CFQ	Cystic Fibrosis Questionnaire
CFSPID	CF-Screening Positive, Inconclusive Diagnosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom P450
DIOS	Distales Intestinales Obstruktionssyndrom
DNase	Desoxyribonuklease
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second)

Abkürzung	Bedeutung
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
LCI	Lung Clearance Index
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
MRT	Magnetresonanztomografie
NaCl	Natriumchlorid
NBD	Nukleotid-Bindedomänen
NHS	National Health Service
OATP	Organo-Anion-Transporter
PASS	Post Authorization Safety Study
PE _x	Pulmonale Exazerbationen
P-gp	P-Glykoprotein
RF	Restfunktion (Residual Function)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TEZ	Tezacaftor
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UK CFR	United Kingdom Cystic Fibrosis Registry
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
US CFFPR	United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Zulassung durch die Europäische Union (EU) für die Indikationserweiterung der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte am 04. April 2025, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) festgestellt wurde.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Summary of Product Characteristics; SmPC]) (1).

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. April 2024 abgestimmten Aufteilung in die folgenden zwei Anwendungsgebiete unterschieden (2):

- Anwendungsgebiet A: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Modul 3 A)
- Anwendungsgebiet B: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D,

G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Modul 3 B)

Das hier vorliegende Modul 3 B bezieht sich spezifisch auf Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Anwendungsgebiet B). Diese werden im Folgenden bezeichnet als Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) (3), welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß § 35a, Absatz 1, Satz 12 überschritten hat.

Zur Darstellung der Evidenz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets B wird in Modul 4 B dieses Nutzendossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Ivacaftor herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 2 Jahren, die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, hat am 25. April 2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-036) (2). Darin wurde die zVT entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. Seither wurde das Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen erweitert. Die durch den G-BA bestimmte zVT trifft weiterhin zu.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 25. April 2024 für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, Ivacaftor als zVT festgelegt. Dies trifft auch für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und

exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen zu. Ivacaftor wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B als zVT herangezogen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen (1). Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden der Homepage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (4).

Außerdem wurde die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs zitiert (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-036 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2024.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2025]
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/WS2551. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die zystische Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte, progressiv verlaufende Stoffwechselerkrankung, von der weltweit mehr als 105.000 Menschen betroffen sind (1-5). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten mit 7.181 angegeben (6). Ursache der Erkrankung sind Mutationen im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion des CFTR-Ionenkanals in Epithelzellen führen. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen (7).

Pathophysiologie der CF

Die CF wird durch Defekte verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen. Das CFTR-Gen codiert ein Protein aus 1.480 Aminosäuren und stellt einen durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP) regulierten Chloridionenkanal aus der Klasse der ABC-Transporter dar, der für den Ionenaustausch in der Zellmembran mitverantwortlich ist (8). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Anzahl auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt (9, 10). Das CFTR-Protein ist ein transmembranärer Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (11, 12). Eine verringerte Menge und/oder Aktivität des CFTR-Kanalproteins führt zu einem unzureichenden Transport von Chlorid- und Bicarbonationen und es kommt zu pathologischen Veränderungen sowie zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und von Organen, vor allem Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwegen und Reproduktionsorganen (12, 13). Somit ist die verringerte CFTR-Aktivität die singuläre Krankheitsursache der CF, welche durch den patientenrelevanten Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration gemessen werden kann.

Normalerweise werden Chlorid- und Bicarbonationen über das CFTR-Kanalprotein aus den Epithelzellen transportiert. Bei CF können keine oder nur wenige Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle transportiert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und durch den entstehenden osmotischen Druck wird dem Extrazellulärraum Wasser entzogen. Zudem ist der extrazelluläre pH-Wert aufgrund des Fehlens von Bicarbonationen dysreguliert.

Dieser grundlegende pathophysiologische Mechanismus führt in den betroffenen Organen im Verlauf des Lebens zu spezifischen Veränderungen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Die mukoziliäre Clearance (Selbstreinigung des Atmungstraktes) der Lunge ist durch das Zusammenspiel der Atemwegsoberflächenflüssigkeit und der Flimmerhärchen auf der Atemwegsschleimhaut geprägt. Ein dünner Flüssigkeitsfilm (airway surface liquid) zwischen der Epitheloberfläche und der Mukusschicht ist für die Flimmerbewegungen der Flimmerhärchen unerlässlich. Nur so kann die Schleimhaut hinreichend vor pathogenen Keimen geschützt werden. Wird der Flüssigkeitsfilm, der das Epithel der Alveolen auskleidet, trockener, kommt es zu drei sich wechselseitig bedingenden pathologischen Veränderungen:

1. Es bildet sich zäher Schleim (Mucus), der die Funktion der Flimmerhärchen beeinträchtigt und einen Nährboden für die Besiedelung mit pathogenen Keimen bildet. In den Atemwegen bildet der zähe Schleim Pfropfen, die ganze Lungenbereiche von der Luftversorgung abschneiden können, und es entwickelt sich chronischer Husten.
2. Durch Trockenheit in den Atemwegen werden Entzündungsprozesse in der Atemwegsschleimhaut eingeleitet, die eine Infektion erleichtern und durch wiederkehrende Infektionen unterstützt werden.
3. Durch den zähen Schleim und die entzündlichen Veränderungen der Atemwegsschleimhaut nimmt die Wahrscheinlichkeit für wiederkehrende Infektionen der Bronchien und für schwere Lungenentzündungen mit dem Alter kontinuierlich zu; zudem kommt es zu strukturellen Defekten der Lunge, die oftmals irreversibel sind (sogenannte Bronchiektasen). Diese wiederkehrenden bzw. chronischen Entzündungen und Infektionen führen zu einer Vernarbung und Fibrosierung der Lunge und letztendlich zu einer Lungeninsuffizienz mit chronischem Sauerstoffmangel und Atemnot. Die dadurch zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der CF (12, 14).

In Abbildung 3-1 ist schematisch die Kaskade der ablaufenden Prozesse zur Veranschaulichung der Pathophysiologie der CF in den Atemwegen dargestellt.

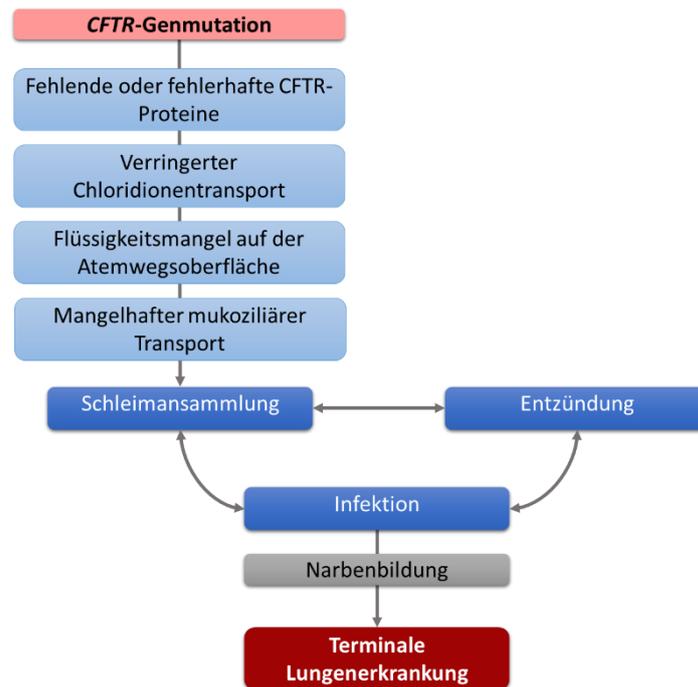


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen

Quelle: (14)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Gastrointestinaltrakt kommt es durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu Verdauungsstörungen. Die physiologischen Aufgaben des Pankreas sind die Sekretion von Enzymen, die für die Verdauung benötigt werden (exokrine Pankreasfunktion), sowie die Sekretion der Hormone Insulin und Glucagon (endokrine Pankreasfunktion). Bei CF führt der Mangel an CFTR-Funktion in den Ausführungsgängen des exokrinen Pankreas zu einem zähflüssigen, zu sauren Sekret; dadurch fallen die Proteine im Sekret (die Vorstufen der Verdauungsenzyme) in den Pankreasgängen bereits aus, wodurch es zur Verstopfung der Drüsenausführungsgänge und zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz kommt. Dadurch können die für die Verdauung notwendigen Enzyme nicht oder in nur geringen Mengen bereitgestellt werden. Fehlen diese im Darm, werden Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Eiweiße oder Fette, nicht mehr adäquat aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Neben einer Pankreasinsuffizienz führen die Störungen der Wasser- und Salz-Regulation der epithelialen Sekrete des Dünn- und Dickdarms zu einer Verdickung des Darminhaltes und Verlängerung der Passagezeit sowie zur Störung der Darmmotorik, die im schlimmsten Fall zu einem distalen intestinalen Obstruktionsyndrom (DIOS) führen kann (12).

Durch die Verstopfung der Pankreasgänge kommt es ferner zu einer chronischen Entzündung des Pankreasgewebes und einem Selbstverdau durch Aktivierung der Verdauungsenzyme im Organ selbst. Besteht die Entzündungsreaktion über das Kleinkindalter hinaus, ist die Pankreasinsuffizienz aufgrund der Vernarbung des Pankreasgewebes irreversibel (15, 16). Diese chronischen Entzündungsprozesse können auch auf die endokrinen Drüsen übergreifen

und diese schädigen, sodass sich im Verlauf der Erkrankung ein Diabetes mellitus entwickeln kann (12).

In den Gallengängen sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolytgehalt der Gallenflüssigkeit verändert, sodass es zur Obstruktion der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF eine Zirrhose der Leber entwickeln kann (17).

Des Weiteren sind bei einer Mutation im CFTR-Gen die Fortpflanzungsorgane von Frauen und Männern betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da der Spermientransport im weiblichen Genitaltrakt durch zu zähen Zervix-Schleim nur unzureichend erfolgt (18). Männer mit CF sind im Gegensatz zu Frauen wesentlich häufiger von Infertilität betroffen. 97% aller männlichen CF-Patienten fehlt von Geburt an beidseitig der Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens [CBAVD]) (19), wodurch es zu einer Azoospermie (das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat) kommt (20).

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.121 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (21), von denen derzeit 1.085 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft werden (22). Anhand ihrer Auswirkungen auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion lassen sich die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen einteilen (23, 24). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen in den Epithelzellen. Klasse I beinhaltet schwerwiegende Mutationen (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), bei denen kein CFTR-Protein gebildet werden kann. Bei Klasse II wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt prozessiert und schließlich abgebaut, sodass keine ausreichende Menge an CFTR-Protein zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so ist es nur eingeschränkt funktionsfähig). Bei Mutationen der Klasse III – Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Kanalproteins verändert. 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 Proteinsynthese (Klasse V) oder durch Verringerung der Proteinstabilität (Klasse VI) (25). Für Klassifikationssysteme, die sich auf fünf Klassen beschränken, sind die Klasse V und VI zusammengefasst, andere Abweichungen zwischen beiden Systemen bestehen nicht. Die Klassen I-III sind generell mit einer schnellen Krankheitsprogression, die Klassen IV-VI mit einer etwas langsamer progredienten Manifestation assoziiert. In Tabelle 3-1 sind die Mutationsklassen und deren primäre funktionspathologischen Effekte im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen

Art des Mangels	Mutations- klasse (Mutations- beispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Ionenkanäle auf der Zelloberfläche	I (R553X, G542X, 1717- 1G→A)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, ein Chloridionentransport findet nicht statt
	II (F508del, N1303K, R347P, I507del)	CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, der Chloridionentransport ist gestört
	V (3849+10 kB C→T)	verringerte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	eine deutlich reduzierte Menge an intaktem CFTR-Protein befindet sich an der Zelloberfläche, ein geringer Chloridionentransport findet statt
	VI (4326delTC, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
Veränderung der Funktion der CFTR- Ionenkanäle auf der Zelloberfläche	III (G551D, G551S, R117H)	gestörte Regulation und Aktivierung des CFTR- Ionenkanals	die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert, das Chlorid kann nicht korrekt transportiert werden
	IV (R347P, R347H, R117H, R334W)	gestörte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	der Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (24, 25)			

Die Mutation mit der weltweit höchsten Prävalenz ist die F508del-Mutation. Bei dieser Mutation fehlt aufgrund einer Deletion von drei Nukleotiden im CFTR-Gen auf dem Chromosom 7 die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 im CFTR-Protein (F508del entspricht F=Phenylalanin im Einbuchstabencode; 508=Stelle im Protein; del=Deletion). Durch das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin wird in der Proteinbiosynthese ein fehlerhaftes Protein gebildet. Dieses Protein wird bei der Faltung im endoplasmatischen Retikulum nicht weiterverarbeitet, sondern an Ubiquitin gebunden und anschließend durch Proteasen abgebaut. Entsprechend wird die F508del-Mutation in die Klasse II der CFTR-Mutationen eingeordnet (24, 25).

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation (≥ 506 Mutationen) im CFTR-Gen aufweisen (exklusive der F508del-Mutation), von denen mindestens eine Mutation eine Gating-Mutation ist.

Bei Gating-Mutationen, welche den Klasse-III-Mutationen zuzuordnen sind, treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotid-Bindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins auf, was zu einer verringerten Offenwahrscheinlichkeit der Chloridionenkanäle führt (26, 27). Unter den Mutationen, die einen Gating-Defekt des CFTR-Proteins zur Folge haben, ist G551D diejenige mit der höchsten Prävalenz (28). Die weiteren bisher bekannten Gating-Mutationen kommen in der Bevölkerung eher selten vor (29). Bei der Gating-Mutation G551D ist die Aminosäure Glycin (Gly) der NBD durch Asparaginsäure (Asp) ersetzt. NBD binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid- und anderen Ionen (27). Aufgrund der Aminosäuresubstitution werden ATP-Bindungsstellen in den NBD und Phosphorylierungsstellen in der regulatorischen Domäne gestört, was einen Verlust der Kanal-Aktivierung durch ATP zur Folge hat (30). Bei der R117H-Mutation, die sowohl Elemente einer Klasse-III- als auch einer Klasse-IV-Mutation zeigt, liegt sowohl eine verminderte Offenwahrscheinlichkeit als auch eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionenkanäle vor. Da ein Großteil des verringerten Chloridionentransports auf die verringerte Offenwahrscheinlichkeit zurückzuführen ist, wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen zugeordnet (13, 24).

Auf dem zweiten Allel der Patientinnen und Patienten dieses Anwendungsgebiets können verschiedene Mutationen zu finden sein. Unter diesen Mutationen ist die R347P-Mutation eine der am häufigsten vorkommenden in der deutschen Bevölkerung (6). Ihr Defekt beruht auf einem Austausch der Aminosäure Arginin (Arg) an Position 347 durch Prolin (Pro), wodurch die Ionenleitfähigkeit des CFTR-Proteins auf unter 30% des Wildtyp-Levels reduziert wird (13). Da sich die Mutation auch auf die Faltung und den Transport des Proteins auswirkt, kann sie sowohl zur Klasse IV als auch zur Klasse II gezählt werden (31). Die reduzierte Leitfähigkeit in Kombination mit ineffektiver Verarbeitung und Instabilität des Proteins führt zu einem deutlich verringerten Ionentransport (31). Die Mutationen G85E sowie M1101K sind weitere Beispiele für Mutationen der Klasse II, die laut aktueller Registerauswertung häufiger in der deutschen Bevölkerung vorkommen (32).

Hinzu kommt die Mutation N1303K, von der Real-World-Daten zeigen, dass sie klinisch ebenfalls auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht (33). Die Mutation N1303K ist laut aktuellem Berichtsband des Mukoviszidose-Registers die dritthäufigste Mutation in Deutschland (6). Bei dieser Mutation ist die Aminosäure Asparagin (Asn) an der Position 1303 in der Nucleotid-Bindedomäne (NBD) 2 durch Lysin (Lys) ersetzt. NBD binden und hydrolysieren Adenosintriphosphat (ATP) und ermöglichen damit die Öffnung des CFTR-Ionenkanals für den Transport von Chlorid- und anderen Ionen (27). Die N1303K-Mutation befindet sich in der NBD 2 an der äquivalenten Position zur F508del-Mutation in der NBD 1, sodass diese beiden Mutationen einander gegenüberliegen (34). Die N1303K-Mutation zählt somit ebenfalls zur Klasse II, bei der das CFTR-Protein nicht korrekt

verarbeitet und transportiert wird, sodass eine deutlich verringerte Anzahl an CFTR-Proteinen in der Zellmembran vorhanden ist (35). Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es eingeschränkt funktionsfähig (36). Letztendlich wird das CFTR-Protein durch die N1303K-Mutation in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Offenwahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche, exprimiert, sodass der Chlorid- und Bicarbonationentransport nur unzureichend stattfindet.

Weitere laut Registerauswertung häufiger vorkommende Mutationen (z. B. 3849+10kbC->T, 2789+5G->A) gehören den sogenannten nicht-kanonischen Splice-Mutationen an, bei denen die Prozessierung des Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid [mRNA])-Transkripts des CFTR-Gens zwar generell gestört ist, jedoch auch ein geringer Teil an funktionalem Transkript produziert wird (32, 37). Nicht-kanonische Splice-Mutationen werden daher der Klasse V zugeordnet.

Da Patientinnen und Patienten mit homozygot vorliegenden Klasse-I-Mutationen kein CFTR-Protein bilden können und somit auch keine Möglichkeit für die Bindung von CFTR-Modulatoren besteht, sind diese von der Anwendung ausgeschlossen (38).

Klinisches Bild der CF unter besonderer Beachtung von (Klein-)Kindern ab einem Alter von 2 Jahren

Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patientinnen und -Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Bei einem Vorliegen verschiedener Mutationen der CFTR-Allele beider Chromosomen kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Bei CF-Patientinnen und -Patienten mit wenig beeinträchtigenden Mutationen können Symptome weniger ausgeprägt sein und/oder die Progression der Erkrankung langsamer sein; bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die keine oder nur sehr geringe CFTR-Aktivität nach sich ziehen, können schwerwiegende Symptome bereits sehr früh auftreten. Die Erkrankungsprogression ist dann schnell und führt letztendlich zum frühzeitigen Tod (39).

Betroffene Säuglinge weisen erhöhte Schweißchlorid-Konzentrationen, meist eine exokrine Pankreasinsuffizienz sowie pulmonale Manifestationen auf (40). Auch Lebererkrankungen (41) sind schon früh präsent und können bereits im Kindesalter eine Lebertransplantation zur Folge haben (42, 43). Die Schädigung des Pankreas schreitet bereits rasant fort und führt unbehandelt im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (44-47). Durch zunehmende Entzündungen und Gewebsschäden im Pankreas kann sich zudem im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (12). Eine eingeschränkte Lungenfunktion und strukturelle Atemwegsschäden können bereits bei Säuglingen im Alter von 3 Monaten gemessen werden (9, 40, 48, 49). Manifestieren sich diese Lungenveränderungen, so können sie mit zunehmendem Alter zu Lungenentzündungen und irreversiblen strukturellen Lungenschäden führen (50, 51).

Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-2 dargestellt.

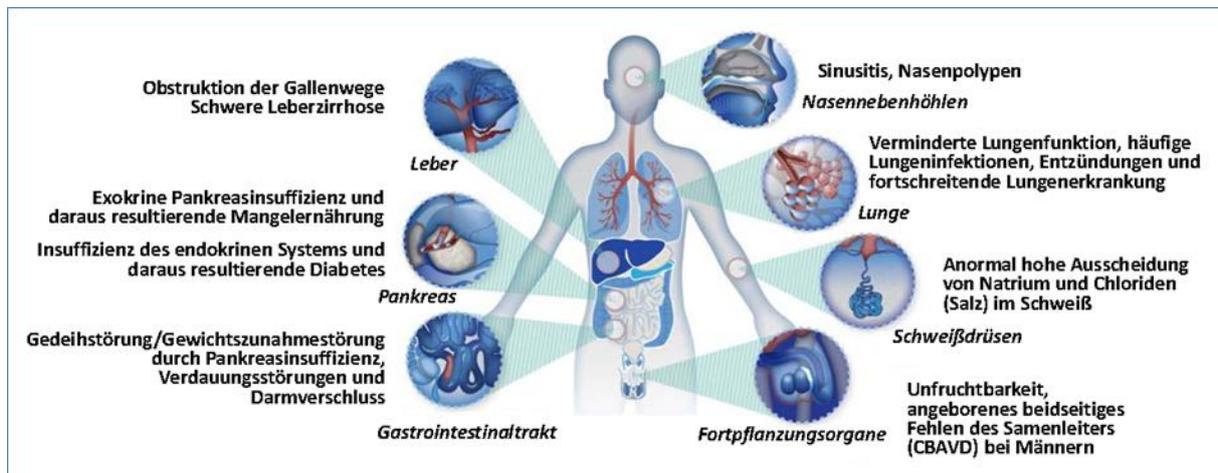


Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (9)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, so stehen **pulmonale** und **gastrointestinale Komplikationen** generell im Vordergrund des Krankheitsbildes.

Tabelle 3-2 stellt, nach Altersgruppen gegliedert, die verschiedenen Erscheinungsformen der CF sowie die Prävalenzen zusammenfassend dar. Im anschließenden Fließtext werden die bedeutenden Manifestationen näher diskutiert.

Tabelle 3-2: Asymptomatische und symptomatische Manifestationen der CF

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
Säuglinge/ Kleinkinder	<p><i>Pankreasinsuffizienz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 85%-90,4% (6, 9, 15, 52) <p><i>Mekoniumileus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 11-20% (53-56) <p><i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1,8% (0-5 Jahre) (6) bis ca. 15% (54) <p><i>Gedeihstörungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Untergewicht: 33,0% (0-12 Monate), 9,2% (13-24 Monate), bzw. 12,8% (2-3 Jahre), 14,4% (4-5 Jahre) (6) <p><i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bakterielle Kolonisation (Lunge): 90,1% (0-<2 Jahre, F508del homozygot) (57) Bronchialwandverdickungen/Bronchiektasen: 8,5% der Säuglinge im ersten Lebensjahr (51), bis zu 60% im Alter von 3 Jahren (58) Infektionen: 22,4% (3 Monate), 21,1% (1 Jahr), 40,2% (2 Jahre), 46,9% (3 Jahre) (59) <p><i>CF-bedingte Lebererkrankung:</i></p>

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Lebererkrankungen: ca. 9,8% der 0-5-Jährigen (6) • In seltenen Fällen Neugeborenencholestase (41, 60) • Fokale biliäre Zirrhose: 10-15% bei Kleinkindern <1 Jahr (60) • Multilobuläre Zirrhose: unter 1% bei Säuglingen und Kleinkindern (60) • Erhöhte Leberwerte: 54% in den ersten 3 Jahren (61)
Kinder/ Jugendliche	<p><i>Pankreasinsuffizienz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 91,9% (6-11 Jahre) bzw. 90,8% (12-17 Jahre) (6) <p><i>Veränderungen im Glukosemetabolismus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: 2,0% (6-11 Jahre) bzw. 12,9% (12-17 Jahre) (19) <p><i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,1-2,6% (6-17 Jahre) (6) bis ca. 15% (54) <p><i>Gedeihstörungen:</i></p> <p>Untergewicht: 13-19% (4-17 Jahre) (19); 10,2-17,5% (6-17 Jahre) (6)</p> <p><i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Kolonisation (Lunge): 93,9%-96,1% (2-<12 Jahre, F508del homozygot) (57) • Bronchiektasen: 30-40% der Kinder zwischen 3-4 Jahre bzw. bis zu 80% der Kinder bis 5 Jahre (50) • Verminderte Lungenfunktion <40%: 0,0-0,9% (6-17 Jahre); Lungenfunktion zwischen 40%-80%: 4,0%-14,5% (6-17 Jahre) (6) <p><i>CF-bedingte Lebererkrankung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Lebererkrankungen: 23,2% (6-11 Jahre) bzw. 35,1% (12-17 Jahre) (6) • Leberzirrhose: 8,3% (6-11 Jahre) bzw. 20,2% (12-17 Jahre) (19) • Fokale biliäre Zirrhose: 11-50% (41, 60)
Erwachsene	<p><i>Pankreasinsuffizienz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 89,5% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6) <p><i>Veränderungen im Glukosemetabolismus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: 31,6% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6) <p><i>Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,3% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6) bis zu 15% (54) <p><i>Strukturelle Lungenveränderungen/Infektionen der Lunge:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Lungenfunktion <40%: 1,5%-16,8% (18-≥ 50 Jahre); Lungenfunktion zwischen 40%-80%: 17,1%-60,2% (18-≥ 50 Jahre) (6) • Chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei 47,5% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre bzw. bei 63,9% der Patientinnen und Patienten ≥ 50 Jahre (6) bzw. bis zu 80% (60) • Antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbationen: ca. 17,5% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6) bis zu ca. 37% (5) <p><i>Lebererkrankungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Lebererkrankungen: 42,1% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6)

Altersgruppe	Manifestation/Prävalenz
	<ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose: 16,8% (6) • Fokale biliäre Zirrhose: bis zu 72% (60) • Multilobuläre Zirrhose: bis zu 24% (60) <p><i>Abnahme der Knochendichte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporose: 9,0% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6) bis 23,5% (62) • Osteopenie: 17,2% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6) bis 38% (62) <p><i>Maligne Erkrankungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4,2% im Alter ≥ 40 Jahre (6) <p><i>Männliche Infertilität:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CBAVD: bei ca. 97%-98% (19) der männlichen Patienten <p><i>Depressionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,0% aller Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (6)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Pulmonale Manifestationen

Ungefähr 90% aller CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf; pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache. Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen dabei wesentlich die Lebenserwartung und -qualität (63). Pathophysiologische Veränderungen der Atemwege zeigen sich schon zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich sogar in der Jugend sowie im Erwachsenenalter (64-66). Diese Veränderungen dominieren schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patientinnen und -Patienten bereits zu Bronchiektasen, diese werden häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung („air trapping“, durch Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen wegen starker Erhöhung des intrathorakalen Drucks) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (51, 67). Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patientinnen und Patienten persistierend. Bei Kindern mit CF kommt es nach Erstbesiedelung mit Bakterien allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Diese häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsinfektionen führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (12). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (68, 69). Bei über 40% aller CF-Patientinnen und -Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei der Anteil mit dem Alter zunimmt. Über 30% aller CF-Patientinnen und -Patienten leiden unter Asthma.

Trotz dieser strukturellen Veränderungen (70) ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (67). Für die Einschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung sowie die Beurteilung des Verlaufs der CF ist das FEV₁ in Prozent des Normwertes (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV₁) anerkannt, ebenso

wird es als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität genutzt. In der Pneumologie ist dieser Parameter als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs etabliert (Evidenzgrad A), wurde in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (71) und wurde bereits durch den G-BA in Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren als wichtiger Parameter eingestuft (72, 73).

Strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge sind in bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomografie [MRT], Computertomografie [CT]) deutlich erkennbar (66, 74-76). Schon seit einigen Jahren wurde wiederholt gezeigt, dass sich strukturelle Lungenveränderungen bei CF-Patientinnen und -Patienten (Bronchiektasen, Schleimretentionen [„mucus plugging“] oder Zeichen der Überblähung [„air trapping“]), sowie Atemwegsinfektionen bereits ab der Geburt zeigen. Als bildgebendes diagnostisches Verfahren hat sich die MRT bewährt und es sind seither Verfahren zu deren Standardisierung (MRT-Scores) entwickelt worden (58, 66, 77), die einen Einsatz in multizentrischen Studien und in der Versorgung im Alltag entscheidend voran getrieben haben. Bemerkenswerterweise ist die MRT – welche ohne ionisierende Strahlenbelastung zur Bildgebung genutzt werden kann – bereits bei Säuglingen ab dem 2. Lebensmonat erprobt worden (78) und sie kann besonders für die Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. In einem systematischen Review wurde gezeigt, dass die MRT-Scores sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten korrelieren (75) und prädiktiven Wert für die Notwendigkeit zu einer Lungentransplantation und der Mortalität besitzen (79, 80). MRT-Scores korrelieren ebenfalls mit der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels des Cystic Fibrosis Questionnaire [CFQ]) (75).

Pulmonale Exazerbationen nehmen mit der Progression der Lungenerkrankung zu bzw. fördern diese (81-84); auch steigt der Anteil von CF-Patientinnen und -Patienten, die ≥ 1 pulmonale Exazerbation pro Jahr haben an, wenn sie Teenager werden oder ins junge Erwachsenenalter kommen (69). Pulmonale Exazerbationen sind mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (85) und einer frühen Mortalität assoziiert (81, 86). Dabei sind die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (87). Anhand des FEV₁% lässt sich mithilfe von Modellberechnungen zeigen, dass bei an CF leidenden Patientinnen und Patienten Exazerbationen das Fünfjahres-Überleben zusätzlich verringern (83). Zudem wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ermittelt, dass schwerwiegende Exazerbationen, die zur Einweisung auf die Intensivstation führen, das Einjahres-Überleben erheblich verringern (81). Es wurde auch gezeigt, dass trotz gewisser Fortschritte in den derzeitigen Therapieoptionen über den Zeitraum 2008 bis 2019 die Rate pulmonaler Exazerbationen praktisch unverändert geblieben ist (5). Dabei werden allein für schwere pulmonale Exazerbationen (die eine intravenöse Gabe von Antibiotika erforderlich machen) konstante Jahreswerte von ca. 48% aller CF-Patientinnen und -Patienten über 18 Jahre, ca. 38% von 12 bis 17 Jahren und ca. 23% von Geburt bis 11 Jahre berichtet. Im Jahr 2020 konnte ein erheblicher Rückgang der Zahl der gemeldeten schweren pulmonalen Exazerbationen insbesondere bei Jugendlichen und Erwachsenen verzeichnet werden. Dies könnte auf die Corona-Pandemie, welche zu einer

geringeren Exposition gegenüber Viren führte, sowie auf den Einsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein (5). Diese Daten stammen aus dem US-amerikanischen CF-Datenregister (United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, US CFFPR). Es ist davon auszugehen, dass sie weltweit Gültigkeit besitzen und den dringenden Bedarf an therapeutischen Fortschritten speziell hinsichtlich der Verringerung pulmonaler Exazerbationen verdeutlichen, wie sie unter CFTR-Modulatoren beobachtet werden können (siehe Abschnitt 3.2.2).

Gastrointestinale Manifestation

Bei gastrointestinalen Komplikationen bedingt durch CF findet sich häufig ein Zusammenspiel zweier pathologischer Vorgänge, zum einen die exokrine Pankreasinsuffizienz mit einem Mangel an Sekretion von Verdauungsenzymen und andererseits die beeinträchtigte Darmmotorik durch die Störung der Wasser- und Salzregulation der epithelialen Sekrete des Dün- und Dickdarms.

Eine Pankreasinsuffizienz entwickeln im Schnitt ungefähr 90% der Kinder mit CF. Diese kann, je nach Genotyp, entweder bereits bei der Geburt manifestiert sein oder sich in den ersten Lebensjahren entwickeln (9, 15, 40). Die hohe Rate nimmt auch im Alter kaum ab und beträgt bei Patientinnen und Patienten ab 40 in Deutschland noch ca. 86% (6).

Eine bestehende Pankreasinsuffizienz sowie die gestörte Wasser- und Salzregulation haben auch Auswirkungen auf die Darmfunktion – eine Maldigestion aufgrund von Enzymmangel und zu niedrigem pH-Wert im Dünndarm führen zu einer Dysbiose des Darms. Schon Kleinkinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darms betroffen (88). Veränderungen im intestinalen Mikrobiom sind vermutlich schon ab der Geburt vorhanden (89, 90). Dies alles sind wiederum Risikofaktoren für intestinale Komplikationen, wie dem DIOS, einer lebensbedrohlichen Situation. Solche Darmverschlüsse können auch bereits intrauterin auftreten und zu einem Mekoniumileus führen, welcher bei etwa 11% bis zu 20% der Neugeborenen mit CF auftritt (53-56).

Gedeihstörung

Die schon im Säuglingsalter manifestierte CF-assoziierte Pankreasinsuffizienz bzw. Verdauungsstörungen und die damit verbundene Maldigestion und Malabsorption führen ohne Ernährungsintervention bei Kindern zu Wachstums- und Gedeihstörungen. Bereits im ersten Lebensjahr leiden 33,0% der Säuglinge an Untergewicht, bei Kleinkindern sind es 9,2% (13-24 Monate) bzw. 12,8% (2-3 Jahre) (6).

18% der Kinder mit CF sind leichter als die von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ermittelte fünfte Perzentile des Körpergewichts und 16% der Kinder sind kleiner als die fünfte Perzentile der Körpergröße (91). Eine Gedeihstörung mit erniedrigtem Body Mass Index (BMI) als Folge mangelhafter Ernährung stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Kindern und Erwachsenen mit CF dar (92). Die durch gastrointestinale Manifestationen und Pankreasinsuffizienz bedingten Wachstums- und Gedeihstörungen haben außerdem negative Auswirkungen auf den Erhalt der Lungenfunktion (45-47, 93). So konnten im Umkehrschluss bestimmte für CF-Patientinnen und -Patienten vorteilhafte

Wachstumsverläufe ab Geburt mit einem höheren FEV₁% im Alter von 6 Jahren assoziiert werden (94).

Hepatische Manifestation

Lebererkrankungen sind die häufigste nicht-pulmonale Todesursache bei CF-Patientinnen und -Patienten. Gegenwärtig wird die Prävalenz der Leberbeteiligung im Rahmen der CF (cystic fibrosis liver disease, CFLD) mit fast 40% beschrieben und macht 2-5% der Gesamtmortalität bei CF aus (43). Die CF-bedingte Gallenstauung führt bei den Betroffenen zur Leberzirrhose. 10-15% der Kleinkinder unter 1 Jahr weisen bereits eine fokale biliäre Zirrhose auf, bei Kindern und Jugendlichen sind es 20-50% und bei Erwachsenen 25-72%. Von der multilobulären Zirrhose sind zwar nur unter 1% der Säuglinge und Kleinkinder betroffen, die Zahl steigt allerdings auf ca. 24% im Erwachsenenalter an (41, 60). Eine seltene, aber länger andauernde Lebermanifestation verbunden mit CF ist die Cholestase (Gallenstau) bei Neugeborenen (60).

Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (19, 95).

Klinisches Bild bei Patientinnen und Patienten mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen

Die klinischen Symptome und die Geschwindigkeit des Progresses der CF sind abhängig vom Mutationstyp (29, 54). Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf korrelieren vor allem mit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports (96, 97). Liegen verschiedene Mutationen der CFTR-Gene beider Chromosomen vor, dann kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Patientinnen und Patienten des AWG B können dabei auf dem zweiten Allel grundsätzlich auch alle 496 Mutationen des AWG A im CFTR-Gen aufweisen. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische Einflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken (23).

Ähnlich wie die Klasse-II-Mutationen (z. B. F508del) sind auch die Gating-Mutationen (z. B. G551D) mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert, da beide Mutationsklassen mit einem fast vollständigen Fehlen der CFTR-Funktionen einhergehen. In der Regel zeigen sich bereits in einem sehr jungen Alter Manifestationen und die Erkrankung wird früh diagnostiziert (29, 98). Patientinnen und Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D sind pankreasinsuffizient und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Werte von über 100 mmol/L sowie einen manifesten Lungenfunktionsverlust. Bei 59% der Erkrankten findet sich zudem eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (29). Eine weitere Analyse zeigte bei Patientinnen und Patienten mit Mutationsklassen I-III eine jährliche Verschlechterung der Lungenfunktion (gemessen anhand von FEV₁%) von 1,59 Prozentpunkten (99). Bereits im Säuglingsalter präsentieren sich bei Betroffenen mit Gating-Mutationen deutliche Symptome und Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf – insbesondere sind dies gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus (53). Pankreatische

Umbauvorgänge und Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig, oft bereits intrauterin, auf. Bis zu 90% der Neugeborenen mit Gating-Mutationen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (9) und dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH-Wert, für diese Patientinnen und Patienten reduziert (100, 101). Marker der Pankreasgewebsintegrität und des Pankreasgewebsstress, wie IRT, sind hingegen deutlich erhöht (102, 103); aus diesem Grund wird IRT auch als erster Schritt des Neugeborenen-Screenings im Fersenblut der Säuglinge bestimmt. Darüber hinaus sind strukturelle Lungenveränderungen und -schäden, eine eingeschränkte Lungenfunktion (51, 65) und eine Lebererkrankung (41) bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent.

Aus Registerdaten ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation eine langsamere Krankheitsprogression als z. B. bei Patientinnen und Patienten mit anderen Gating-Mutationen oder einer F508del-Mutation (29). Jedoch lassen sich auch hier bei Diagnose im Kindesalter bereits CF-typische Symptome wie erhöhter Chloridgehalt im Schweiß, eine verringerte Lungenfunktion sowie Bronchialwandverdickungen und ein schlechterer Ernährungsstatus feststellen (29, 98). Mit Fortschreiten der Erkrankung ist auch bei Patientinnen und Patienten mit R117H-Mutation eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende und sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁) zu verzeichnen (104-106).

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen der CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell bei allen CF-Mutationen im Vordergrund des multisystemischen Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (83). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patientinnen und Patienten mit CF (9).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet B angezeigt zur Behandlung der CF bei 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 (38). Innerhalb des Anwendungsgebiets B bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Symptome der CF sind individuell sehr verschieden, jedoch resultiert die Erkrankung bei allen Patientinnen und Patienten in einer schweren und progredienten multisystemischen Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung sowie Lebensqualität der Betroffenen vermindert (9, 107). Abhängig vom jeweilig zugrundeliegenden Mutationsmuster unterscheidet sich die CF in der Geschwindigkeit der Progredienz.

Bei Gating-Mutationen bzw. Klasse-III-Mutationen treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der NBD des CFTR-Proteins auf, wodurch letztlich der Chloridionentransport deutlich reduziert wird (26, 27). Ähnlich wie die Klasse-II-Mutationen sind auch Gating-Mutationen mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert (29).

Für CF-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, steht in der Altersgruppe ab 2 Jahren das effektive, kausale Therapeutikum Ivacaftor zur Verfügung, mit dem die beeinträchtigte Gating-Funktion verbessert und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Durch die Kombination mit Wirkstoffen wie Tezacaftor und Elexacaftor, die einerseits den Transport sowie die Faltung des naszenten CFTR-Proteins verbessern und andererseits im Fall von Elexacaftor synergistisch mit Ivacaftor die Gating-Funktion steigern, kann die CFTR-Funktion der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter verbessert werden. Hierbei adressiert die Tripel-Kombination nicht nur den Gating-Defekt effektiver als Ivacaftor allein, sondern behandelt auch alle weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen auf dem zweiten Allel. Da die fehlende CFTR-Funktion die singuläre Krankheitsursache der CF ist, lässt jede Verbesserung der CFTR-Funktion ein verbessertes klinisches Ansprechen erwarten. Es ist also wichtig, durch die bestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität die Progression der Erkrankung so stark wie möglich zu bremsen. Dadurch kann eine weitere Gewebedegeneration noch deutlicher verlangsamt werden. Es besteht daher weiterhin ein bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patientinnen und -Patienten mit Gating-Mutation, da diese meist nicht die CFTR-Funktion gesunder Genträger erreichen (65). Die angenommene erhöhte Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Ivacaftor bestätigte sich bereits in Studien aus dem Versorgungsalltag. (Siehe Abschnitt „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf“).

Derzeitige Therapieoptionen

Symptomatische Therapien

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der CF, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten aufgrund einer Pankreasinsuffizienz (108-110).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren symptomatischen medikamentösen Therapien gemäß der Best Practice Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society (109, 111). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (112-115). Wenige der in Tabelle 3-3 aufgeführten Therapieoptionen verfügen über eine spezifische Zulassung für CF.

Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische Therapien der CF

Therapie	Wirkprinzip	Beispiele	Zulassungsstatus nach Alter
Mit Indikation bei CF			
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (109, 114)	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tobramycin	ab einer Woche
		Aztreonam	ab 6 Jahren
		Colistin	keine Altersbeschränkung
DNase, inhaliert (116)	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität	Dornase alfa	ab 5 Jahren und FVC >40%
Pankreasenzyme (109)	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen	Pankreatin, Pankreaslipase	keine Altersbeschränkung
Hypertone Kochsalzlösung (6, 117, 118)	Inhaliertes hypertonisches NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums	3-6%-iges NaCl	keine Altersbeschränkung
Ohne Indikation bei CF			
Bronchodilatoren (114, 119)	β ₂ -adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen	Salbutamolsulfat	ab 4 Jahren
Nicht-steroidale Antiphlogistika (120)	Entzündungshemmer	Ibuprofen	Ab 6 Monaten/ab 7 kg Körpergewicht

Therapie	Wirkprinzip	Beispiele	Zulassungsstatus nach Alter
Makrolidantibiotika (121)	Antibiotika/ Entzündungshemmer	Azithromycin	keine Altersbeschränkung/ ab 15 kg Körpergewicht
Corticosteroide, inhaliert (118) ^a	Entzündungshemmer (kontroverse Diskussion zum Einsatz)	Beclometason	ab 5 Jahren
		Fluticason	ab 18 Jahren
Sekretolytika	Schleimlösung	Ambroxol	keine Altersbeschränkung
		Bromhexin	ab 2 Jahren
		Acetylcystein	ab 2 Jahren
a: Eine Langzeitbehandlung mit oralen Steroiden soll wegen der damit verbundenen Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Eine alleinige symptomatische Therapie lindert die hohe Krankheitslast, also die körperlichen und psychischen Belastungen von CF-Patientinnen und -Patienten nur unzureichend (122, 123). Die hierzu angewendete medikamentöse Therapie sowie die diätetischen und physiotherapeutischen Maßnahmen nehmen täglich mehrere Stunden in Anspruch (98). Nicht nur bei Kindern und Jugendlichen, sondern insbesondere auch bei Eltern, die Kleinkinder betreuen, stellt die symptomatische Therapie einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und führt zu hohem Stress (124, 125). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patientinnen und -Patienten und deren Familien, nachgewiesen anhand verschiedener Patientenfragebögen (124, 125) sowie einer reduzierten Lebensqualität (126) aufgrund von respiratorischen Beschwerden und Symptomen, Gewichtsverlust und einer Zunahme der Behandlungskomplexität (127). Jedoch konnten seit der erstmaligen Erkennung der CF vor mehr als 80 Jahren symptomatische Therapien bereits große Erfolge bei der Verbesserung der Lebenserwartung erzielen (128); so sank z. B. in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) zwischen 2000 und 2010 – vor Einführung kausaler Therapeutika – die Sterblichkeitsrate jährlich um 1,8%, die mediane Überlebensrate für im Jahr 2010 mit CF geborene Kinder wurde auf 37 Jahre für weibliche und 40 Jahre für männliche Patientinnen und Patienten geschätzt (129).

Wichtig für den Erfolg einer symptomatischen Therapie war und ist eine frühzeitige Diagnosestellung. Durch eine frühe Diagnose der Erkrankung kann rechtzeitig mit einem geeigneten Ernährungsmanagement begonnen werden; dadurch kommt es zu einem Zugewinn an Körpergewicht, der gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus, der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden ist (94, 130, 131). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und der Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu einer früheren Intervention (45, 132). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (93), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen, auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So konnten im Umkehrschluss bestimmte für CF-Patientinnen und -Patienten vorteilhafte Wachstumsverläufe ab Geburt mit einem höheren FEV₁% im Alter von 6 Jahren assoziiert

werden (94). So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (12, 133) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien, wie z. B. Inhalationen, geboten.

Trotz des Beitrags, den symptomatische Therapien zur Behandlung der Krankheitsfolgen leisten, können dadurch die wichtigen Ziele einer CF-Therapie – Verlangsamung bzw. Vermeidung der Progression und Verlängerung der Lebenszeit – nicht ausreichend erreicht werden. Durch das Adressieren des zugrunde liegenden Defekts der Erkrankung können diese viel deutlicher erzielt werden.

Derzeit beträgt international das Alter im Todesfall bei CF-Patientinnen und -Patienten im Median 36,9 bis 46 Jahre (aus den Registerberichten der USA (5), dem Vereinigten Königreich [United Kingdom, UK] (134) und Kanada (135)). Gemäß der aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland im Jahr 2023 39 Jahre (6).

Heute geborene Kinder mit dem Gesamtspektrum aller CF-Mutationen haben ein prognostiziertes medianes Überleben von 59,9 bis 64,1 Jahren (aus den Registerberichten der USA (5), UK (134); jeweils Kinder, die zwischen 2019 und 2023 geboren wurden und Kanada (135); Kinder, die zwischen 2018 und 2022 geboren wurden). Gründe für diese wesentlich längere Lebenserwartung sind das flächendeckende Neugeborenen-Screening, frühzeitige Intervention und die zunehmende Verfügbarkeit von kausal ansetzenden CFTR-Modulatoren. Für Deutschland beträgt das mediane Überleben von CF-Patientinnen und -Patienten (über alle Mutationen im CFTR-Gen, bezogen auf 2018-2022) 58,4 Jahre (6).

Therapien mit CFTR-Modulatoren

Mit dem Markteintritt der sogenannten CFTR-Modulatoren änderte sich die Therapie der CF-Patientinnen und -Patienten grundlegend. Im Gegensatz zu symptomatischen Therapien beruht die Wirkung von CFTR-Modulatoren auf einer gezielten Verbesserung des Chloridionentransports und somit der Ursache der Erkrankung. In der aktuellen Leitlinie der European Cystic Fibrosis Society wird die Therapie mit CFTR-Modulatoren daher für alle Patientengruppen, für die eine Zulassung vorliegt, empfohlen (136).

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der in Deutschland zugelassen wurde und seit 2012 verfügbar ist (137). Ivacaftor wurde im Jahr 2024 auch für Säuglinge ab einem Monat, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine ausgewählte Gating-Mutation¹ im CFTR-Gen aufweisen, zugelassen (137). Die Ergebnisse einer registerbasierten Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen (anhand Daten aus dem US CFFPR und dem United Kingdom Cystic Fibrosis Registry [UK CFR]), die für die Jahre 2012-2016 erhoben wurden und somit die Daten von bis zu fünf Jahren (USA) bzw. vier Jahren (UK) von Ivacaftor auf dem Markt widerspiegeln,

¹ Ivacaftor ist zugelassen für die folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R und R117H.

zeigen unter der Behandlung mit Ivacaftor eine signifikante Reduktion der Mortalität sowie eine Verringerung der Anzahl von Transplantationen, Hospitalisierungen und pulmonalen Exazerbationen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Behandlung mit Ivacaftor (138-140). Weiterhin zeigen Daten von verschiedenen Alterskohorten (6 bis 10 Jahre, 11 bis 15 Jahre, 16 bis 20 Jahre und 21 bis 25 Jahre) aus dem US CFFPR, dass ein früher Behandlungsbeginn mit Ivacaftor mit einer besser erhaltenen Lungenfunktion verbunden ist, die bei einem späteren Therapiebeginn mit Ivacaftor nicht vollständig wiederhergestellt wurde (141). Die Ergebnisse belegen auch den Nutzen von Ivacaftor für die Verringerung von pulmonalen Exazerbationen, wenn die Therapie früh im Leben eingeleitet wird (141). Unter Ivacaftor konnten zudem in Phase-III-Studien rapide und nachhaltige Verminderungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß von CF-Patientinnen und -Patienten über verschiedene Mutations- und Altersgruppen hinweg gezeigt werden (142, 143). Des Weiteren zeigte sich bei Säuglingen ab einem Monat, ab 4 Monaten und bei Kleinkindern von 1 bis 2 Jahren eine starke Verbesserung der exokrinen Pankreasfunktion. Die Ergebnisse sprechen für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch einen frühzeitigen Therapieeinsatz (142-144).

Die beiden Zweifach-Kombinationstherapien Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kombinieren jeweils den CFTR-Potentiator Ivacaftor mit einem CFTR-Korrektor. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit 2015 als erstes Arzneimittel zur Behandlung von CF-Patientinnen und -Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) zugelassen und richtet sich direkt gegen die Ursache der Erkrankung (145, 146). Im Jahr 2023 wurde Lumacaftor/Ivacaftor auch für CF-Patientinnen und -Patienten ab 1 Jahr mit hF508del-Mutation zugelassen (146). Inzwischen liegen zahlreiche Daten über die Anwendung des CFTR-Modulators Lumacaftor/Ivacaftor bei hF508del-Patientinnen und -Patienten im Versorgungsalltag vor. Für die Patientenpopulation ab 2 Jahren umfasst dies die finalen Ergebnisse einer Post Authorization Safety Study (PASS, Studie VX14-809-108). Hierzu konnten im Jahr 2020 Daten aus dem US CFFPR und dem UK CFR von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit einer hF508del-Mutation unter einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor mit denen von Patientinnen und Patienten mit einer F508del/Minimalfunktion (Minimal Function, MF)-Mutation ohne Behandlung mit einem CFTR-Modulator unter Alltagsbedingungen verglichen werden. So zeigt sich unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor eine signifikante Verringerung der Anzahl von Hospitalisierungen und pulmonalen Exazerbationen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (147). Anhand einer randomisierten Phase-II-Studie über 48 Wochen mit (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und hF508del-Mutation konnte gezeigt werden, dass Lumacaftor/Ivacaftor die Lungenfunktion (gemessen mittels Lung Clearance Index (LCI) und bildgebenden Verfahren), die Schweißchlorid-Konzentration, den Gedeihparameter BMI z-Score sowie die exokrine Pankreasfunktion gegenüber Placebo verbessert und somit ein früher Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor die Progression der CF verlangsamt (148).

Die Erstzulassung von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgte 2018; inzwischen steht Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung von CF-Patientinnen

und -Patienten ab 6 Jahren zur Verfügung, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine ausgewählte Restfunktion (Residual Function, RF)-Mutation² im CFTR-Gen aufweisen (149).

Der jüngste CFTR-Modulator ist die Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Das Wirkprinzip beruht auf der synergistischen Veränderung und Modulation des CFTR-Proteins: Elexacaftor und Tezacaftor sind an verschiedenen Stellen bindende CFTR-Korrektoren, die intrazellulär die Faltung und den Transport normaler sowie fehlerhafter CFTR-Proteine verbessern und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöhen; Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridionentransport verbessert wird. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde im August 2020 für die Behandlung von CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit einer F508del/MF- oder hF508del-Mutation zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation erweitert. Seit November 2023 steht die Tripel-Kombination auch für CF-Patientinnen und -Patienten ab dem Alter von 2 Jahren zur Verfügung (150). Anhand von Registerdaten aus Deutschland konnte kürzlich gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Versorgungsalltag die Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% über alle Alterskategorien im ersten Behandlungsjahr deutlich und nachhaltig verbessert. Weitere Verbesserungen zeigten sich durch einen Rückgang der pulmonalen Exazerbationen sowie der Häufigkeit des Nachweises von bakteriellen Pathogenen. Im Vergleich zum Vorjahreszeitraum vor Therapiestart mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ging die Sterblichkeit um 82% und die Häufigkeit von Lungentransplantationen um 100% zurück (151). Bisher konnten Patientinnen und Patienten, die keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen, nicht von der Behandlung mit der Tripel-Kombination profitieren. Auf Basis von in vitro-Daten wurde das Anwendungsgebiet in den Vereinigten Staaten (United States, US) von Amerika bereits 2020 um 177 weitere Mutationen erweitert. 2024 folgte eine erneute Erweiterung um 94 Mutationen auf Basis von in vitro-Daten bzw. klinischen Daten (152). Seit April 2025 steht die Tripel-Kombination nun auch in Europa für CF-Patientinnen und -Patienten mit weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen (≥ 506 Mutationen) zur Verfügung, wodurch eine erhebliche Versorgungslücke geschlossen wird (Siehe Abschnitt „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf“). Patientinnen und Patienten mit zwei Klasse-I-Mutationen sind von der Behandlung ausgeschlossen, da bei ihnen kein CFTR-Protein gebildet wird, was für die Bindung und somit die Wirksamkeit der CFTR-Modulatoren notwendig ist.

² Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist zugelassen für CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (149).

Bedeutung eines frühzeitigen Therapiebeginns bei CF

Das Vermeiden von Organmanifestationen und die Verlängerung der Lebenserwartung sind die zentralen Ziele einer CF-Therapie. Das Säuglings- und Kleinkindalter stellt die Schwelle zur Erlangung dieser Ziele dar. Gerade in diesem Alter ist es wichtig, klinische Manifestationen der Erkrankung zu vermeiden bzw. deren Progress und die damit einhergehende Verschlechterung der Erkrankung aufzuhalten. Wenn Organmanifestationen durch eine ausbleibende frühzeitige kausale Therapie nicht vermieden oder in ihrer Entwicklung verzögert werden, kann auch eine später einsetzende kausale Therapie oder eine symptomatische Therapie dies nicht revidieren. Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn der CF-Patientinnen und -Patienten – im Sinne einer Sekundärprävention – beeinflusst den Krankheitsverlauf günstig, da die Ausbildung pathologischer Veränderungen bzw. irreversibler Organschäden, z. B. an der Lunge und Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen vermieden und die Krankheitsprogression verlangsamt wird (40, 45, 67). Insbesondere den frühen Lebensjahren bzw. Lebensmonaten – den bezüglich einiger CF-Symptome sogenannten „stillen Jahren“ – in denen strukturelle Organschädigungen symptomatisch noch unbemerkt bleiben können, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (153). Es wird bei frühestmöglichem Beginn mit der kausalen Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet möglich, lebensverkürzende irreversible Organschäden bzw. Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen, strukturelle Lungenveränderungen oder Pankreasinsuffizienz zu verhindern oder zumindest deutlich hinauszuzögern (40, 67). Auf diese klinischen Aspekte wurde bereits in Abschnitt 3.2.1 eingegangen.

Mittlerweile sind bestimmte CFTR-Modulatoren bereits für sehr junge CF-Patientinnen und -Patienten zugelassen, beispielsweise Ivacaftor für CF-Patientinnen und -Patienten mit spezifischen Mutationen ab einem Monat. Ein möglichst früher Therapiebeginn wird auch in aktuellen Leitlinien empfohlen. Die European Cystic Fibrosis Society betont die Notwendigkeit eines möglichst frühen Therapiebeginns aufgrund des Fortschreitens der CF-Organerkrankung, die größtenteils irreversibel ist (154). So wird eine Behandlung, sofern es der Zulassungsstatus je nach Genotyp gestattet, bereits für Säuglinge ab 4 Monaten empfohlen (154). In der deutschen S3-Leitlinie (2020) „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ für Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen im CFTR-Gen wird die Behandlung mit Ivacaftor ab 12 Monaten empfohlen (118). Hierbei sei erwähnt, dass die Leitlinien im Vergleich zur Zulassung meist verzögert aktualisiert werden. Zudem unterstreicht der G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren zu CFTR-Modulatoren in der Behandlung der CF die Notwendigkeit einer frühen Intervention bereits ab dem Säuglingsalter durch die Anerkennung des Kontinuums des Krankheitsverlaufs, bedingt durch identische pathophysiologische Hintergründe („Störung im Chlorid-Kanal“) (155-160). Da ein früher Therapiebeginn eine frühe Diagnose voraussetzt, ist in dem Zusammenhang besonders die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (161). Im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bringt das Neugeborenen-Screening zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patientinnen und -Patienten durch die Möglichkeit einer früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und

Lebensqualität mit sich. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patientinnen und Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil aufweisen (162-166). Die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) bildet damit einen deutlichen Fortschritt in der schnellen und damit effektiven Behandlung der CF-Patientinnen und -Patienten.

Der G-BA hat aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs für den CFTR-Modulator Ivacaftor bereits für CF-Patientinnen und -Patienten ab 4 Monaten einen Zusatznutzen ausgesprochen und damit dem frühestmöglichen Behandlungsbeginn besondere Bedeutung zugesprochen (159).

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren beschrieben Expertinnen und Experten die Bedeutung des frühen Therapiestarts: „Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen“ (167). Im Zuge der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten von 1 bis 2 Jahren betonten die Expertinnen und Experten zudem, dass es bei einer frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren „... nicht mehr darum geht, schon eingetretene Schäden an den verschiedenen Organsystemen zu mildern, sondern in dem es darum geht, zu verhindern, dass diese Schäden überhaupt auftreten, und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und der Teilhabe dieser Menschen in der Zukunft zu ermöglichen“ (168).

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) adressiert den therapeutischen Bedarf

Bisher war das entscheidende Kriterium für die Verfügbarkeit der Tripel-Kombination der CFTR-Modulatoren Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor für Patientinnen und Patienten mit CF die Anwesenheit von mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Der duale Defekt der Mutation, der sowohl die Abundanz als auch die Funktionalität des CFTR-Proteins verringert, kann sehr effektiv durch die Kombination aus den CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor sowie des CFTR-Potentiators Ivacaftor korrigiert werden (169-174).

In in vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch der durch etliche weitere Mutationen beeinträchtigte Chloridionentransport durch die Tripel-Kombination deutlich verbessert werden kann (38). Abbildung 3-3 veranschaulicht die Positionen der in vitro untersuchten Mutationen in der Tertiärstruktur des CFTR-Proteins. Dabei wird deutlich, dass die Position der Mutation nicht ausschlaggebend für die Wirksamkeit ist, da auch Mutationen, die sehr gut auf die Tripel-Kombination ansprechen (z. B. F508del), sich nicht in unmittelbarer Nähe der Bindungsstellen der Wirkstoffe befinden. Vielmehr führt die Bindung der

Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor zu einer Stabilisierung des CFTR-Proteins insgesamt, was die Vielzahl der durch diese Kombination stabilisierten Mutationen erklärt.

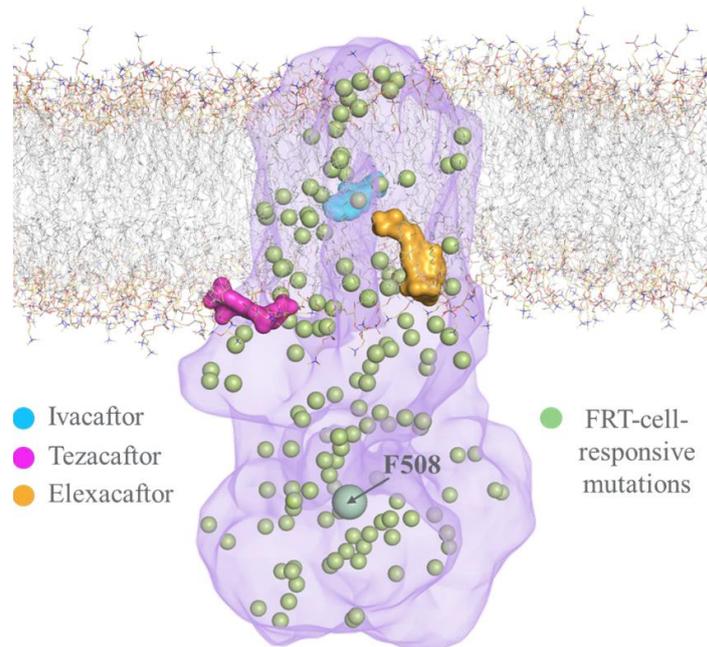


Abbildung 3-3: Position der in vitro ansprechenden Mutationen und Bindestellen der CFTR-Modulatoren Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor in der Tertiärstruktur des CFTR-Proteins
Quelle: (175)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die umfassende Wirksamkeit der Tripel-Kombination wird durch die synergistische Wirkweise der Wirkstoffe ermöglicht. Die CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Elexacaftor erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran zusätzlich zu vielen Mutationen auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (176). Das bedeutet, dass auch Patientinnen und Patienten mit Genotypen ohne Defekt im Transport oder der Faltung von der Therapie mit CFTR-Korrektoren profitieren können (38). Zudem erhöht Ivacaftor die Offenwahrscheinlichkeit von normalem CFTR-Protein, was dessen Funktion erhöht (177).

Mit der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) steht für CF-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, neben dem CFTR-Potentiator Ivacaftor eine zweite kausale Therapie zur Verfügung. Mit Ivacaftor profitierten Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutation bisher bereits von einer sehr guten kausalen Behandlungsoption, mit der die beeinträchtigte CFTR-Funktion bis auf über 50% der Normalfunktion wiederhergestellt wird (178) und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Durch die Hinzunahme der beiden hocheffektiven CFTR-Korrektoren – den Wirkstoffen Elexacaftor und Tezacaftor – zu dem sehr gut wirksamen und sehr gut verträglichen Ivacaftor steht eine weitere, synergistische

Therapieoption für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet B zur Verfügung. Elexacaftor unterstützt durch seine zusätzliche Funktion als CFTR-Potentiator Ivacaftor bei der Korrektur des Gating-Defekts, während sowohl Elexacaftor als auch Tezacaftor die Abundanz des CFTR-Proteins, unabhängig von der Mutationsklasse, in der Membran erhöhen. Die Tripel-Kombination adressiert somit nicht nur den Gating-Defekt effektiver als Ivacaftor allein, sondern behandelt auch alle weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen auf dem zweiten Allel, wodurch die Wirksamkeit bei weitgehend vergleichbarer Verträglichkeit insgesamt weiter verbessert wird.

Die Tripel-Kombinationstherapie ist hocheffektiv und sicher. Anhand von klinischen Daten konnte für Patientinnen und Patienten, die auch im vorliegenden Anwendungsgebiet über das zweite Allel eingeschlossen sind, gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% über alle Alterskategorien während der 24-wöchigen Behandlung deutlich und nachhaltig verbessert. Weitere Verbesserungen zeigten sich durch einen Rückgang der pulmonalen Exazerbationen, der Hospitalisierungen sowie einer Zunahme des mittleren BMI (siehe Modul 4 A).

In den USA ist die Tripel-Kombination bereits seit 2020 (177 Mutationen) bzw. 2024 (weitere 94 Mutationen) für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation, die in in vitro-Versuchen bzw. klinischen Studien auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, zugelassen. Die Ergebnisse der klinischen Studie können mit Daten des amerikanischen Versorgungsalltags des CFFPR bestätigt werden. In der retrospektiven Studie VX22-CFD-016, in der insgesamt 422 Patientinnen und Patienten mit 72 Mutationen beider AWG betrachtet wurden (inklusive 8 verschiedenen Gating-Mutationen), konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden. Auch bezüglich der Wachstumsparameter konnte eine Verbesserung sowohl im BMI als auch in der Veränderung des Körpergewichts gezeigt werden. Auch pulmonale Exazerbationen konnten in Relation zu allen betrachteten Baseline-Phasen deutlich reduziert werden. Auch die Datenanalyse von Cromwell et al. (2024) untersuchte Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR (179). In der Analyse wurden 815 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 78 Mutationen beider AWG betrachtet, 15 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und VX22-CFD-016. Zudem wurden hier 9 Gating-Mutationen und nur hier die Gating-Mutation S1255P betrachtet. Hier zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstumsparameter und i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen sowohl im Vergleich zur Vortherapie ohne CFTR-Modulatoren als auch mit Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor.

Im Rahmen der Analyse eines Compassionate Use-Programms von Burgel et al. (2024) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden (180). In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten mit 61 Mutationen (inklusive 6 Gating-Mutationen) beider AWG betrachtet, 28 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und den oben genannten Studien. Hier zeigte sich, dass mit 98% fast alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechen,

auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer FDA-zugelassen Mutation deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, des Körpergewichts sowie der Schweißchlorid-Konzentration erzielt werden. Dies bestätigte sich auch in Subgruppenanalysen der Gating-Mutation G551D im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor.

Im Januar 2021 wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patientinnen und Patienten mit CF, die mindestens eine von 177 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation (gemäß FDA-Zulassung), exklusive einer F508del-Mutation, im Rahmen der Zugangsvereinbarungen zwischen dem National Health Service (NHS) England und Vertex Pharmaceuticals zur Verfügung gestellt. In der Studie HEOR-23-445-014 konnten weitere Daten des europäischen Versorgungsalltags gewonnen werden. In der retrospektiven Auswertung wurden Daten von Patientinnen und Patienten des UK CFR betrachtet. Auch hier konnten deutliche Verbesserungen nach zwei Jahren Behandlung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion und des BMI erzielt werden. Darüber hinaus zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen.

Sowohl bei der Behandlung mit Ivacaftor als auch mit der Tripel-Kombination profitiert die Patientin oder der Patient also von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit gegenüber einer rein symptomatischen Behandlung. Durch die Hinzunahme der beiden hocheffektiven CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor kann die CFTR-Funktion gegenüber der Behandlung mit Ivacaftor allein weiter verbessert werden. So können dadurch gegebenenfalls bereits verlorene Lungensubstanz bzw. bereits eingetretene irreversible Organschäden besser kompensiert und die weitere Destruktion deutlicher verlangsamt werden. Somit adressiert die Tripel-Kombination den therapeutischen Bedarf, CF-Patientinnen und -Patienten möglichst frühzeitig bestmöglich therapieren zu können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine detaillierte Angabe zur Prävalenz der CF in Deutschland lässt sich dem aktuellen Berichtsband (Berichtsjahr 2023) des Deutschen Mukoviszidose-Registers entnehmen (6). Das Register wurde bereits als valide Quelle in zahlreichen Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (181-184), Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (158, 185), Lumacaftor/Ivacaftor (186-188) und Ivacaftor (155-157, 189-195) vom G-BA anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen. Mit der Angabe basierend auf den Daten des Jahres 2023 liegt mit der Zahl von 7.181 registrierten Patientinnen und Patienten (letzte verfügbare Angabe aus dem Berichtsband 2023) eine verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenzangabe vor. Es handelt sich dabei um die Punktprävalenz für das Jahr 2023 (6). Tabelle 3-4 zeigt die Prävalenz der registrierten CF-Patientinnen und -Patienten seit 2017 in Deutschland.

Tabelle 3-4: Punktprävalenz der registrierten CF-Patientinnen und -Patienten von 2017 bis 2023

Patientinnen und Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2017¹ (196)	2018² (197),	2019³ (198)	2020⁴ (199)	2021⁵ (200)	2022⁶ (201)	2023⁷ (6)
Gesamtanzahl der CF-Patientinnen und -Patienten im Register	6.106	6.340	6.463	6.648	6.776	6.973	7.181
¹ Datenstand zum 18.09.2018; ² Datenstand zum 24.09.2019; ³ Datenstand zum 10.06.2020; ⁴ Datenstand zum 10.06.2021; ⁵ Datenstand zum 12.07.2022; ⁶ Datenstand zum 25.09.2023; ⁷ Datenstand zum 05.09.2024 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (6, 196-201)							

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-4 um die Prävalenz aller CF-Patientinnen und -Patienten handelt. In Abschnitt 3.2.4 wird der Anteil der CF-Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet B und damit der Zielpopulation hergeleitet.

Die Inzidenz der CF ist regional deutlichen Schwankungen unterworfen, da eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit besteht. Generell ist die Inzidenz in Asien und

Afrika deutlich niedriger als in Amerika und Europa, da Menschen europäischer Abstammung häufiger von der Erkrankung betroffen sind (202). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder relativ nah beieinander liegen und demgegenüber beispielsweise für Finnland und Russland deutlich geringere Inzidenzen, hingegen für Irland mit 1:1.353 (0,74‰) die höchste Inzidenz ausgewiesen wird (203, 204). Für Deutschland wird eine Inzidenz von 1:3.300 (ca. 0,3‰) angegeben. Bei dieser Angabe handelt es sich jedoch um eine regressionsanalytische Rückrechnung aus den Prävalenzen (203, 204). Daher ist der Angabe der Prävalenz, die für Deutschland direkt aus dem langjährig bestehenden Mukoviszidose-Register stammt, höhere Verlässlichkeit beizumessen.

Generell sind keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz bezüglich des Geschlechts bekannt. Auch die Prävalenz zeigt diesbezüglich keine relevanten Unterschiede, da die hohe Sterblichkeit nicht relevant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ist. Wegen der im Vergleich zur nicht an CF-erkrankten Bevölkerung deutlich reduzierten Lebenserwartung der CF-Patientinnen und -Patienten ist die Prävalenz in älteren Bevölkerungsgruppen stark abfallend.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	105	93 ^b
<p>a: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025. b: Davon sind 19 Patientinnen und Patienten über das zweite Allel durch die Studie VX21-445-124 abgebildet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Auf der Basis der generellen Anerkennung des Deutschen Mukoviszidose-Registers als valide Datenbasis für die Zahl der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland durch den G-BA (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.2.3) hat Vertex zur Ermittlung der Patientenzahl eine Registeranfrage beim Deutschen Mukoviszidose-Register gestellt. Es sollten alle lebenden Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren mit einer CF-Diagnose identifiziert und direkt gezählt werden, die zum Zeitpunkt der Registerauswertung (21.02.2025, Berichtsjahr 2023) Verlaufsdaten aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-assoziierten Erkrankung (Definition lt. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [AWMF]-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ von 2013 (205)) bzw. CFSPID (CF-Screening Positive, Inconclusive Diagnosis) (206) wurden explizit aus der Zählung ausgeschlossen, da sie nicht von der Zulassung der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst sind. Durch diese Methodik ist es möglich, die relevante Patientenzahl für Deutschland so exakt wie möglich direkt zu bestimmen.

Aus der weiteren Bedingung der Indikation, dass die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets B mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen müssen, um für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Frage zu kommen, ergeben sich die weiteren Kriterien für die Zählung:

- a) Vorliegende Genotypisierung der Patientin bzw. des Patienten,
- b) Vorliegen einer Nicht-Klasse-I-Mutation, davon mindestens einer Gating-Mutation und das
- c) Fehlen einer F508del-Mutation.

Das Mukoviszidose-Register übermittelte einen Ergebnisbericht an Vertex (32), in dem die vollständig anonymisierten, aggregierten Patientenzahlen entsprechend der Anforderung enthalten sind. Es wurden insgesamt 6.964 lebende Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 2 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2023 identifiziert, von denen 6.953 (99,84%) genotypisiert sind (32, S.1).

Für Anwendungsgebiet B, Patientinnen und Patienten mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wurde auf Basis des Deutschen Mukoviszidose-Registers die Gesamtanzahl von 99 Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren ermittelt (32, S.2-5, 207, S.6). Aufgrund der beschriebenen Ermittlung dieser konkreten aktuellen Patientenzahl wird keine Spanne zur Abschätzung einer evtl. Unsicherheit angegeben.

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 84.746.132 Einwohnerinnen und Einwohner (208). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohnerinnen und Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 74.257.000 Versicherte (209).

Es kann die Annahme getroffen werden, dass sich die Altersverteilung für alle Einwohnerinnen und Einwohner Deutschlands nicht relevant von der Altersverteilung der gesetzlich Krankenversicherten unterscheidet (da knapp 88% aller Einwohnerinnen und Einwohner entweder selbst gesetzlich krankenversichert sind oder es sich um mitversicherte Angehörige handelt) (209). Diese Annahme ist erforderlich, da eine detaillierte Altersverteilung der Patientinnen und Patienten bezüglich eines Teils des benötigten Altersbereichs im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht öffentlich zugänglich ist. Demzufolge kann der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten (87,62%) direkt auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen angewandt werden, um daraus den Anteil der Patientinnen und Patienten im Indikationsgebiet zu erhalten, die für den Bereich der GKV zu erwarten sind.

Es ergeben sich damit im Indikationsgebiet maximal 87 Patientinnen und Patienten (aufgerundet), die im Bereich der GKV zu erwarten sind. Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (32, S.2-8)	99
2	Bevölkerungsstand Deutschland (letzte verfügbare Angabe 30.09.2024) (208)	84.746.132
3	Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (Stand August 2024) (209)	74.257.000
4	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger (209) an der Gesamtbevölkerung (208))	87,62%
5	Anzahl GKV-versicherter CF-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (bei 87,62% GKV-Versicherten: $99 * 0,8762 = 87$) ^c	87 ^{a, b}
<p>a: Auf die nächsthöhere ganze Patientenzahl aufgerundet b: Davon sind 17 Patientinnen und Patienten über das zweite Allel durch die Studie VX21-445-124 abgebildet c: Altersverteilung für Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte als identisch angenommen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (32, 208, 209)</p>		

Da die Angaben jeweils exakt bekannte CF-Patientenzahlen aus dem deutschen Mukoviszidose-Register sind, sind keine zusätzlichen Unsicherheitsbereiche angegeben. Auch wird der Ansatz dadurch konservativ (im Sinne der größten Patientenzahl), dass bei den Patientenzahlen immer auf volle Patientenzahlen aufgerundet wurde, selbst wenn laut mathematischen Rundungsregeln eine Abrundung möglich gewesen wäre.

Eine konkrete Einordnung der ermittelten Patientenzahlen im Vergleich zu früheren Beschlüssen ist nicht möglich, da die vorliegende Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating- und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen) erstmalig im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt wird. Die generelle Vorgehensweise der Herleitung der Patientenzahlen auf Basis der Daten des Mukoviszidose-Registers wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.2.3). Der Anteil aller Patientinnen und Patienten beider AWG beträgt in Deutschland im Vergleich zur Population mit F508del-Mutation laut der aktuellen Registerauswertung ca. 7% (32).

Die Berechnungen der Patientenzahlen sind zur leichteren Nachvollziehbarkeit in einer Excel-Datei dargestellt (207).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei der CF handelt es sich um eine Erbkrankheit, sodass bei gleichbleibender Inzidenz in Anbetracht der bisher deutlich unterdurchschnittlichen, aber zuletzt langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in den nächsten Jahren von einer leicht ansteigenden Prävalenz und somit auch der GKV-Patientenzahlen auszugehen wäre. Jedoch wirkte in den letzten Jahren diesem Effekt die allgemein niedrigere Geburtenrate entgegen. Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2017 bis 2023 des Deutschen Mukoviszidose-Registers (6, S.10, 196, S.9, 197, S.9, 198, S.9, 199, S.10, 200, S.10, 201, S.10), ist dennoch ein Trend für eine leicht steigende Prävalenz erkennbar (siehe Tabelle 3-7). Für 2024 (erstes Jahr der Vorhersage, da diese Daten noch nicht verfügbar sind) und die auf die Einreichung des Nutzendossiers im Jahre 2025 folgenden vier Jahre, über die hier eine Aussage getroffen werden soll (die Änderungen für die nächsten fünf Jahre sollen angegeben werden, d. h. für 2026 bis 2030), wird von einer leicht steigenden Prävalenz ausgegangen.

Es wird daher konkret angenommen, dass die Prävalenz der Erkrankung um 172 Patientinnen und Patienten pro Jahr ansteigt (gerundet, ermittelt aus dem Anstieg der Regressionsgeraden durch die Patientenzahlen der Jahre 2017 bis 2023 [siehe Tabelle 3-7]). Für das kommende Berichtsjahr (d. h. 2024) bedeutet dies einen leichten Anstieg um ca. 2,4%, auf dessen Basis die ermittelten GKV-Patientenzahlen der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-5) für die folgenden Jahre prognostiziert wurden (Tabelle 3-7).

Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (161, 210) hat nicht zu einem generellen Anstieg der Patientenzahl geführt, da Patientinnen und Patienten dadurch zwar teilweise noch früher im Leben diagnostiziert werden, jedoch kein grundsätzlicher Anstieg in den Patientenzahlen aufgetreten ist.

Tabelle 3-7: Anzahl der registrierten CF-Patientinnen und -Patienten von 2017 bis 2023 (berichtete Werte) und Extrapolation der GKV-Patientenzahlen von 2024 bis 2030

Patientinnen und Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2017¹ (196, S.9)	2018² (197, S.9),	2019³ (198, S.9)	2020⁴ (199, S.10)	2021⁵ (200, S.10)	2022⁶ (201, S.10)	2023⁷ (6, S.10)
Gesamtanzahl der CF-Patientinnen und -Patienten im Register	6.106	6.340	6.463	6.648	6.776	6.973	7.181
Patientinnen und Patienten zum Berichtsjahr im deutschen Mukoviszidose-Register	2024⁸	2025⁸	2026⁸	2027⁸	2028⁸	2029⁸	2030⁸
Geschätzte Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation (GKV-Anteil)	90	93	96	99	102	105	108
¹ Datenstand zum 18.09.2018; ² Datenstand zum 24.09.2019; ³ Datenstand zum 10.06.2020; ⁴ Datenstand zum 10.06.2021; ⁵ Datenstand zum 12.07.2022; ⁶ Datenstand zum 25.09.2023; ⁷ Datenstand zum 05.09.2024 ⁸ Extrapolation aus dem Anstieg der linearen Regressionsgleichung der Angaben der Jahre 2017 bis 2023: Anstieg = 2,4%/Jahr (gerundet auf ganze Patientenzahlen) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (6, 196-201, 207)							

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	93 ^b
<p>a: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025. b: Davon sind 19 Patientinnen und Patienten über das zweite Allel durch die Studie VX21-445-124 abgebildet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es ist damit zu rechnen, dass alle Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, von einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) profitieren werden. Daher wird für das Jahr 2025 von 93 Patientinnen und Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung wurden mittels einer orientierenden Handrecherche zu CF ermittelt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden, soweit verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die Standardtherapie in Form der BSC, der zVT Ivacaftor sowie Informationen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ermittelt.

Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf aktuellen Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers des Mukoviszidose e. V. bzw. den weiteren in diesem Abschnitt zitierten öffentlich zugänglichen Quellen. Die Zielpopulation entspricht der Population der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland entsprechend der zugelassenen Indikation (Anwendungsgebiet B).

Die Berechnungen zur Epidemiologie wurden in Excel durchgeführt (207).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rubin JL, Kreindler JL. Letter to the editor: A contemporary assessment of CFTR modulator use and eligibility. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024.
2. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022 Annual Data report. 2023.
3. Zolin A, Orenti A, Jung A, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report 2021. 2022.
4. Ahern S, Salimi F, Caruso M, Ruseckaite R, Wark P, Schultz A, et al. Australian Cystic Fibrosis Data Registry - Annual Report 2021. 2022.
5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Patient Registry Annual Data Report 2023. 2024.
6. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.
7. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9678):1891–904.
10. 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.
11. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*. 2007;58:157–70.
12. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. S. 593-604.
13. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form CI- channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160-4.
14. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009;54(5):595-605.
15. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2017;16 Suppl 2:70-8.
16. O'Shea D, O'Connell J. Cystic fibrosis related diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):511.
17. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
18. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. 2008;149(6):2790-7.
19. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):703-13.
20. Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *European Journal of Human Genetics*. 2005;13(8):959-64.

21. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics. 2025. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 03.03.2025]
22. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History. 2025. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 03.03.2025]
23. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(2):117–33.
24. 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.
25. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-63.
26. Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem*. 2008;283(9):5364-9.
27. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *J Physiol*. 2009;587:2151-61.
28. Bompadre SG, Sohma Y, Li M, Hwang TC. G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. *J Gen Physiol*. 2007;129(4):285-98.
29. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
30. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med*. 1998;19(3):443-58, v.
31. van Willigen M, Vonk AM, Yeoh HY, Kruisselbrink E, Kleizen B, van der Ent CK, et al. Folding-function relationship of the most common cystic fibrosis-causing CFTR conductance mutants. *Life Sci Alliance*. 2019;2(1).
32. Statistical Consulting & Data Science GmbH (STAT-UP). Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Patienten ohne F508del-Allel. 2025.
33. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Kanaan R, Le Bihan J, Remus N, et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. *Eur Respir J*. 2024;63(1).
34. DeStefano S, Gees M, Hwang TC. Physiological and pharmacological characterization of the N1303K mutant CFTR. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018;17(5):573-81.
35. Gregory RJ, Rich DP, Cheng SH, Souza DW, Paul S, Manavalan P, et al. Maturation and function of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator variants bearing mutations in putative nucleotide-binding domains 1 and 2. *Mol Cell Biol*. 1991;11(8):3886-93.
36. Berger AL, Ikuma M, Hunt JF, Thomas PJ, Welsh MJ. Mutations that change the position of the putative gamma-phosphate linker in the nucleotide binding domains of CFTR alter channel gating. *J Biol Chem*. 2002;277(3):2125-31.
37. Deletang K, Taulan-Cadars M. Splicing mutations in the CFTR gene as therapeutic targets. *Gene Therapy*. 2022;29(7):399-406.
38. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.

39. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D , Ruckpaul K (Hrsg.). Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)2000. S. 173-94.
40. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Skirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(2):147-57.
41. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2014;15(1):69-74.
42. Thavamani A, Umapathi KK, Kutney K, Sferra TJ, Sankararaman S. Cystic fibrosis-related liver disease is an independent risk factor for mortality and increased health care resource utilization in hospitalized pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2022;57(7):1717-25.
43. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clinics in liver disease*. 2019;23(2):263-77.
44. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):808-12.e1.
45. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
46. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(1):161-6.
47. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(3):578-85.
48. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67(10):874-81.
49. Abu-El-Haija M, Ramachandran S, Meyerholz DK, Abu-El-Haija M, Griffin M, Giriappa RL, et al. Pancreatic damage in fetal and newborn cystic fibrosis pigs involves the activation of inflammatory and remodeling pathways. *The American journal of pathology*. 2012;181(2):499-507.
50. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(12):1567-75.
51. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(5):623-8 e1.
52. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29:138-42.
53. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):772-81.
54. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28:279-88.

55. van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current gastroenterology reports*. 2011;13:265-70.
56. Green MR, Buchanan E, Weaver LT. Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 1995;72(5):452-6.
57. Bresnick K, Arteaga-Solis E, Millar SJ, Laird G, LeCamus C. Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ open respiratory research*. 2021;8(1).
58. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Sommerburg O, Stahl M, Triphan SMF, Gehlen S, et al. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose. *Radiologe*. 2020;60(9):813-22.
59. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963-70.
60. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, (Hrsg.). Pädiatrie - 4. Auflage. XVIII Krankheiten der Atmungsorgane. 158: Zystische Fibrose (Mukoviszidose). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
61. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30:1151-8.
62. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcified tissue international*. 2009;86:1-7.
63. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
64. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509-16.
65. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
66. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(8):956-65.
67. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
68. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013;68(7):643-51.
69. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
70. Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott LS, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(2):146 - 52.
71. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 03.03.2025]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
74. Brody A, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. Effect of LUMACAFTOR/IVACAFTOR on total, bronchiectasis and air trapping CT scores in children homozygous for F508del CFTR: exploratory imaging substudy - Abstract – 809-109 CT submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
75. McLeod C, Wood J, Schultz A, Norman R, Smith S, Blyth CC, et al. Outcomes and endpoints reported in studies of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis: A systematic review. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2020;19(6):858-67.
76. Nagle S, Brody AS, Woods J, Johnson KM, Wang L, Marigowda G, et al. Feasibility of ultrashort echo time (ute) mri to evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis (cf) homozygous for f508del - Abstract – 809-109 MRI substudy submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
77. Wielpütz MO, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst BJ, Eichinger M, Puderbach MU, et al. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018;17(4):518-27.
78. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(3):349-59.
79. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2019;18(5):721-7.
80. Kurz JM, Ramsey K, Kraemer R, Spycher B, Fischer Biner R, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl. 63):OA2124.
81. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel P-R, Dhainaut J-F, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(2):158-64.
82. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(2):91-100.
83. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153:345-52.

84. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(12 Pt 1):1550-5.
85. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6.
86. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
87. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
88. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PloS one*. 2014;9(2):e87796.
89. Madan JC. Neonatal Gastrointestinal and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis: Potential Interactions and Implications for Systemic Health. *Clinical therapeutics*. 2016;38(4):740-6.
90. Hoen AG, Li J, Moulton LA, O'Toole GA, Housman ML, Koestler DC, et al. Associations between Gut Microbial Colonization in Early Life and Respiratory Outcomes in Cystic Fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(1):138-47.e1-3.
91. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588-92.
92. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
93. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(3):374-80.
94. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2023.
95. Stauffer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease - another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529-49.
96. Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13(2):139-47.
97. Moran O, Zegarra-Moran O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(6):483-94.
98. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2519–31.
99. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(5):580-6.
100. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiu JA, Borowitz D, Wilschanski M. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR

- modulation. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015;14(2):169-77.
101. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2006;5(2):71-6.
102. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatric research*. 1986;20(3):209-13.
103. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;80(2):F118-22.
104. Moss R, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W, Pasta D, et al. Long-term Rates of Lung Function Decline in Patients With CF and the R117H or Homozygous F508del-CFTR Gene Mutation. *North American Cystic Fibrosis Conference; Phoenix AZ 2015*.
105. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018;17(4):503-10.
106. Wagener MD, Sawicki G, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Moss R, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation. *N Am CF Conf; Phoenix AZ 2015*.
107. Davies JC, Alton EFW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj*. 2007;335(7632):1255-9.
108. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/leitlinien/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
109. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
110. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. Second edition. December 2011. 2011.
111. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018;17(2):153-78.
112. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
113. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(9):921-8.

114. Müller FM, Bend J, Rietschel E. S3-Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
115. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):813-20.
116. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD001127.
117. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241-50.
118. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. 2020. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-024.html>. [Zugriff am: 03.03.2025]
119. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
120. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):567-73.
121. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(17):1707-15.
122. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatric pulmonology*. 2010;45(12):1167-72.
123. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;8(2):91-6.
124. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64-72.
125. Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Kotagal UR, Britto MT. The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference? *The Journal of pediatrics*. 2004;144(6):711-8.
126. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2010;46(1):36-44.
127. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):582-8.
128. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2022;42:3-8.
129. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):233-41.

130. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(6):1442-50.
131. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(3):530-5 e1.
132. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatric pulmonology*. 2008;43(7):648-55.
133. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(1):75-81.
134. UK Cystic Fibrosis Registry. 2023 Annual Data Report. 2024.
135. Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2022 Annual Data Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2023.
136. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023.
137. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
138. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;73(8):731-40.
139. Higgins M, Volkova N, Moy K, Marshall BC, Bilton D. Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012-2016 Experience. *Pulmonary therapy*. 2020;6(1):141-9.
140. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2020;19(1):68-79.
141. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. WS17.03 Initiating ivacaftor (IVA) at younger vs older ages improves pulmonary outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF): a long-term real-world study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21:S33-S4.
142. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):545-53.
143. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in Infants Aged 4 to <12 Months with Cystic Fibrosis and a Gating Mutation. Results of a Two-Part Phase 3 Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021;203(5):585-93.
144. McNally P, Singh A, McColley SA, Davies JC, Higgins M, Liu M, et al. Safety and efficacy of ivacaftor in infants aged 1 to less than 4 months with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2024;23(3):429-35.

145. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. *Expert review of clinical pharmacology*. 2017;10(10):1055-72.
146. 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.
147. Kim C, Tian S, Zahigian R, Elbert A, Charman SC, Carr S, et al. Real-world effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in people with cystic fibrosis (pwCF): final results of a long-term safety study using US CF Foundation Patient Registry and UK CF Patient Registry data. *European Respiratory Journal*. 2022;60(suppl 66):712.
148. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023;20(8):1144-55.
149. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Symkevi® 50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September 2024. 2024.
150. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, Kaftrio, Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor, Procedure no: EMEA/H/C/005269/P46/016. 2024.
151. Bower JK, Chang C-Y, Sahota G, Chin A, Ahluwalia N, Chu C, et al. Registry-based study of people with cystic fibrosis (pwCF) treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA): Up to 2 years of realworld outcome data. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22S2:S30.
152. Vertex Pharmaceuticals Inc. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, TRIKAFTA® (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor tablets; ivacaftor tablets), co-packaged for oral use, TRIKAFTA® (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor oral granules; ivacaftor oral granules), co-packaged 2024.
153. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-40.
154. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. Article in Press. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022.
155. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
156. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]

157. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
158. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
159. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
160. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7551/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-619_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
161. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
162. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
163. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
164. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
165. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the U. K. Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.

166. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatric pulmonology*. 2003;35(5):342-9.
167. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) + Ivacaftor (D-793 bis D-797). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773-D-777_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
168. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lumacaftor/Ivacaftor (D-947). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-974/2023-11-27_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
169. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023;208(1):59-67.
170. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021.
171. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2023.
176. Loo MA, Jensen TJ, Cui L, Hou Y, Chang XB, Riordan JR. Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome. *Embo j*. 1998;17(23):6879-87.
177. 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.

178. Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O, Hirtz S, Hentschel J, Heinzmann A, et al. Intestinal Current Measurements Detect Activation of Mutant CFTR in Patients with Cystic Fibrosis with the G551D Mutation Treated with Ivacaftor. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(10):1252-5.
179. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, Morgan W, Castellani C, Szczesniak R, et al. Impact of the expanded label for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the United States. *European Respiratory Journal*. 2024;64:2401146.
180. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audoussot C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(11):888-900.
181. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
182. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
183. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H))). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8719/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-775_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
184. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10503/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor_Tezacaftor_Elexacaftor_D-985_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
185. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach

- Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
186. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
187. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
188. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
189. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
190. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
191. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]

192. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten \geq 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7153/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
193. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
194. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
195. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
196. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
197. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
198. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
199. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
200. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.
201. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022. 2023.
202. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi - International non-proprietary name: Lumacaftor / Ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2015.
203. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10 Suppl 2:S7-15.

204. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(5):450-3.
205. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, et al. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. AWMF online 2013.
206. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015;14(6):706-13.
207. Vertex Pharmaceuticals Germany GmbH. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. 2025.
208. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 30.09.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#>. [Zugriff am: 21.03.2025]
209. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF24Bund_August 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf. [Zugriff am: 21.03.2025]
210. Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF, et al. S2k-Leitlinie: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. AWMF online. 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF 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>Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 10 kg bis <14 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral 1x täglich Ivacaftor 60 mg/Tezacaftor 40 mg/Elexacaftor 80 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 59,5 mg abends <p>Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 14 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral 1x täglich Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 75 mg abends <p>Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral 1x täglich Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 75 mg abends <p>Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥ 30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral 1x täglich Ivacaftor 150 mg/Tezacaftor 100 mg/Elexacaftor 200 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 150 mg abends 	Kontinuierlich	365	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> • Oral 1x täglich Ivacaftor 150 mg/Tezacaftor 100 mg/Elexacaftor 200 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 150 mg abends 			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 7 kg bis <14 kg: <ul style="list-style-type: none"> • Oral 2x täglich Ivacaftor 50 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren und ≥ 14 kg bis <25 kg: <ul style="list-style-type: none"> • Oral 2x täglich Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und ≥ 25 kg: <ul style="list-style-type: none"> • Oral 2x täglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden 	Kontinuierlich	365	365
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Laut Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg beträgt täglich einen Beutel Granulat à 60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor morgens und einen Beutel Granulat à 59,5 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 119,5 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor). Für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg beträgt die empfohlene Dosierung einen Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor morgens und einen Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 150 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) (1). Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht < 30 kg beträgt die empfohlene Dosierung jeweils zwei Tabletten à 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette à 75 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 150 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor). Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg beträgt die empfohlene Dosierung jeweils zwei Tabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette à 150 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 300 mg Ivacaftor/100 mg Tezacaftor/200 mg Elexacaftor). Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung ebenfalls jeweils zwei Tabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette à 150 mg Ivacaftor abends (Tagesgesamtdosis: 300 mg Ivacaftor/100 mg Tezacaftor/200 mg Elexacaftor) (1). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1). Die Behandlungsstrategie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist nicht symptomorientiert, da der Chloridionentransport durch Verbesserung der Funktionsfähigkeit sowie Erhöhung der Anzahl der CFTR-Kanalproteine generell gesteigert wird. Dennoch stellt die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime. Da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um ein Arzneimittel-Regime handelt, werden für die korrekte Darstellung des Verbrauchs und der Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Abschnitt 3.3 in den folgenden Tabellen stets „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)“ als zu bewertendes Arzneimittel ausgewiesen.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Ivacaftor):

Laut Fachinformation von Ivacaftor bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 7 kg bis < 14 kg beträgt zweimal täglich einen Beutel Granulat à 50 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (Tagesgesamtdosis: 100 mg Ivacaftor). Für (Klein-)Kinder im Alter ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg beträgt die empfohlene Dosierung täglich zwei Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis:

150 mg Ivacaftor) (2). Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg beträgt die empfohlene Dosierung täglich Tabletten à 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis: 300 mg Ivacaftor) (2). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (2).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer	365	2 bis <6 Jahre und ≥ 10 kg bis <14 kg: <ul style="list-style-type: none"> Oral 1x täglich Ivacaftor 60 mg/Tezacaftor 40 mg/Elexacaftor 80 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 59,5 mg abends 	Ivacaftor: 119,5 mg x 365 = 43,62 g Tezacaftor: 40 mg x 365 = 14,60 g Elexacaftor: 80 mg x 365 = 29,20 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen		2 bis <6 Jahre und ≥ 14 kg: • Oral 1x täglich Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 75 mg abends	Ivacaftor: 150 mg x 365 = 54,75 g Tezacaftor: 50 mg x 365 = 18,25 g Elexacaftor: 100 mg x 365 = 36,50 g
			6 bis <12 Jahre und <30 kg: • Oral 1x täglich Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 75 mg abends	Ivacaftor: 150 mg x 365 = 54,75 g Tezacaftor: 50 mg x 365 = 18,25 g Elexacaftor: 100 mg x 365 = 36,50 g
			6 bis <12 Jahre und ≥ 30 kg: • Oral 1x täglich Ivacaftor 150 mg/Tezacaftor 100 mg/Elexacaftor 200 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 150 mg abends	Ivacaftor: 300 mg x 365 = 109,50 g Tezacaftor: 100 mg x 365 = 36,50 g Elexacaftor: 200 mg x 365 = 73,00 g
			Ab 12 Jahre: • Oral 1x täglich Ivacaftor 150 mg/Tezacaftor 100 mg/Elexacaftor 200 mg morgens und 1x täglich Ivacaftor 150 mg abends	Ivacaftor: 300 mg x 365 = 109,50 g Tezacaftor: 100 mg x 365 = 36,50 g Elexacaftor: 200 mg x 365 = 73,00 g

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	365	2 bis <6 Jahre und ≥ 7 kg bis <14 kg: • Oral 2x täglich Ivacaftor 50 mg im Abstand von 12 Stunden	Ivacaftor: 100 mg x 365 = 36,50 g
			Ab 2 Jahren und ≥ 14 kg bis <25 kg: • Oral 2x täglich Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden	Ivacaftor: 150 mg x 365 = 54,75 g
			Ab 6 Jahre und ≥ 25 kg: • Oral 2x täglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	Ivacaftor: 300 mg x 365 = 109,50 g
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Ivacaftor wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.148,22 € (28 Beutel Granulat à 60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.567,48 € (1,77 € ^a ; 578,97 € ^b)
	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.148,22 € (28 Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.567,48 € (1,77 € ^a ; 578,97 € ^b)
	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.148,22 € (56 Tabletten à 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.567,48 € (1,77 € ^a ; 578,97 € ^b)
	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.148,22 € (56 Tabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.567,48 € (1,77 € ^a ; 578,97 € ^b)
	<u>Ivacaftor (59,5 mg):</u> 5.867,81 € (28 Beutel Granulat à 59,5 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (59,5 mg):</u> 5.531,52 € (1,77 € ^a ; 334,52 € ^b)
	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.867,81 € (28 Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.531,52 € (1,77 € ^a ; 334,52 € ^b)
	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.867,81 € (28 Tabletten à 75 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.531,52 € (1,77 € ^a ; 334,52 € ^b)
	<u>Ivacaftor (150 mg):</u> 5.867,81 € (28 Tabletten à 150 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (150 mg):</u> 5.531,52 € (1,77 € ^a ; 334,52 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ivacaftor	<u>Ivacaftor (50 mg):</u> 11.725,20 € (56 Beutel Granulat à 50 mg Ivacaftor) <u>Ivacaftor (75 mg):</u> 11.725,20 € (56 Beutel Granulat à 75 mg Ivacaftor) <u>Ivacaftor (150 mg):</u> 11.725,20 € (56 Tabletten à 150 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (50 mg):</u> 11.054,40 € (1,77 € ^a ; 669,03 € ^b) <u>Ivacaftor (75 mg):</u> 11.054,40 € (1,77 € ^a ; 669,03 € ^b) <u>Ivacaftor (150 mg):</u> 11.054,40 € (1,77 € ^a ; 669,03 € ^b)
a: Pflichtrabatt der Apotheke b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2025)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio[®]) 28 Beutel Granulat bzw. 56 Tabletten beträgt für alle Wirkstärken 10.148,22 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 578,97 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kaftrio[®] in Höhe von 9.567,48 €.

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco[®]) 28 Beutel Granulat bzw. 28 Tabletten beträgt für alle Wirkstärken 5.867,81 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 334,52 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco[®] in Höhe von 5.531,52 €.

Ivacaftor:

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco[®]) 56 Beutel Granulat bzw. 56 Tabletten beträgt 11.725,20 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 669,03 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco[®] in Höhe von 11.054,40 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	-	-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor entnommen (1, 2). Für diese Wirkstoffe fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 124.718,94 € Ivacaftor 72.107,31 €	-	-	196.826,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	144.102,00 €	-	-	144.102,00 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnung nach (3)					

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die GKV für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sowie die Kosten der zVT Ivacaftor ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen. Die Jahrestherapiekosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit steht für die Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, neben Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein weiteres Arzneimittel zur Verfügung: Ivacaftor als Monotherapie. Es ist daher davon auszugehen, dass neu eingestellte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eingestellt oder Patientinnen und Patienten von Ivacaftor langfristig umgestellt werden.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nur bei Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe. Eine Quantifizierung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) besitzt auch in der Langzeitbetrachtung eine sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit (4). Dennoch wird der Versorgungsanteil durch einige beobachtete Therapieabbrüche und wegen einer generell nicht vorhandenen 100%-igen Compliance-Rate reduziert sein. Wegen der weiteren Einflüsse des individuellen Zeitpunkts einer Therapieinitiierung und der insgesamt aus diesen Faktoren resultierenden Variabilität der tatsächlichen Arzneimittelkosten wird hier auf die Angabe eines konkreten Betrags für die Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand: 15.02.2025) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. Gebrauchsanweisungen entnommen.

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel (3).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
3. Vertex Pharmaceuticals Germany GmbH. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel AWG B. 2025.
4. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX21-445-124. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben entstammen der deutschen SmPC für Kaftrio (1).

4.1 Anwendungsgebiete

Kaftrio-Granulat wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 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).

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer *CFTR*-Mutation, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten anspricht, anhand einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode (unter Verwendung eines Genotyp-Assays) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). Kaftrio darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine CF diagnostiziert wurde. Die CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen.

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 5 aufgeführt sind und auf Kaftrio ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies schließt Patienten mit zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden) aus, da bei diesen Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1 der SmPC).

Eine Überwachung der Transaminasen (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins wird für alle Patienten vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach

jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder erhöhten Transaminasenwerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Dosierung

Patienten ab 2 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 3-16 behandelt werden.

Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor
6 bis unter 12 Jahre	<30 kg	Zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
	≥30 kg	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
Über 12 Jahre	-	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

Die Morgen- und Abenddos

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddos

Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

- der versäumten Morgendosis, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddos

ODER

- der versäumten Abenddos

Die Morgen- und die Abenddos

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 3-17 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 3-17: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Alter	Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor am ersten Tag Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor -Granulatdosis.	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche IVA-Granulatdosis.
2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor -Granulatdosis.	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor -Granulatdosis.
6 bis unter 12 Jahre	<30 kg	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> Zwei Tabletten mit 35,7 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor am ersten Tag Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor -Tablettendosis.	Zwei Tabletten mit 35,7 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor -Tablettendosis.
6 bis unter 12 Jahre	≥30 kg	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor -Tablettendosis.	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche I Ivacaftor VA- Tablettendosis.

Alter	Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ab 12 Jahren	-	<p>Jeden Tag abwechseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag • Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor am nächsten Tag <p>Keine abendliche Ivacaftor -Tablettendosis.</p>	<p>Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine abendliche Ivacaftor -Tablettendosis.</p>

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patientinnen und Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3-18).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patientinnen und Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 3-18) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Tabelle 3-18: Anwendungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis <14 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 7: keine Dosis <p>Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt.</p> <p>Die Abenddosis des Ivacaftor-Granulats sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
2 bis unter 6 Jahre	≥14 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 7: keine Dosis <p>Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt.</p> <p>Die Abenddosis des Ivacaftor-Granulats sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
6 bis unter 12 Jahre	<30 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor am Morgen • Tag 2: eine Tablette mit 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor am Morgen <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt. Die Abenddosis der Ivacaftor-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
6 bis unter 12 Jahre	≥30 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am Morgen • Tag 2: eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am Morgen <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt. Die Abenddosis der Ivacaftor-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
Ab 12 Jahren	≥30 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am Morgen • Tag 2: eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am Morgen <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der Ivacaftor-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kinder von 2 bis unter 6 Jahren:

Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte maximal Raumtemperatur haben. Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem Mischen ist das Arzneimittel nachweislich eine Stunde lang stabil und sollte daher während dieses Zeitraums eingenommen

werden. Einige Beispiele für weiche Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Wasser, Milch oder Saft. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

Kaftrio ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Auf Nahrung oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung mit Kaftrio zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

Patienten ab 6 Jahren:

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Kaftrio ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Auf Nahrung oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung mit Kaftrio zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Bei einem Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie wurde über Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation während der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in Kombination mit IVA berichtet. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) muss mit Vorsicht erfolgen und nur, wenn erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Wenn diese Behandlung bei solchen Patienten angewendet wird, müssen sie nach Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet. In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasenwerte bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden, häufiger festgestellt als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren diese Anstiege

manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Kontrollen der Transaminasenwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen. Bei ALT oder AST-Werten $>5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN, Upper Limit of Normal) oder ALT oder AST-Werten $>3 \times$ ULN und Bilirubin $>2 \times$ ULN ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3-18).

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit IVA/TEZ/ELX behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Depressionen

Bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuch) vor, die in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten. In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der SmPC).

Mutationen, bei denen ein Ansprechen auf die Modulatortherapie unwahrscheinlich ist

Bei Patienten, deren Genotyp aus zwei *CFTR*-Mutationen besteht, die bekanntermaßen kein *CFTR*-Protein bilden (d. h. zwei Klasse-I-Mutationen), ist nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen.

Klinische Studien mit einem direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA

Es wurden keine klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA bei Patienten durchgeführt, die keine *F508del*-Varianten aufweisen.

Patienten nach Organtransplantation

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5 der SmPC.

Hautausschläge

Hautausschläge treten in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer und in seltenen Fällen traten zusätzlich Symptome wie Fieber oder Gesichtsschwellungen auf. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab. Bei Kindern treten Hautausschläge häufiger auf als bei Erwachsenen. Im Vergleich zu Männern war die Häufigkeit von Hautausschlägen bei Frauen ebenfalls höher, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit IVA und IVA-Monotherapie (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln***CYP3A-Induktoren***

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von IVA deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und IVA führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 3-17 in Abschnitt 4.2 der SmPC).

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit IVA enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden, eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung mit IVA zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und/oder IVA

CYP3A-Induktoren

ELX, TEZ und IVA sind Substrate von CYP3A (IVA ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von IVA um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ebenfalls herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:

- Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die AUC von ELX um das 2,8-Fache und die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei

gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von IVA um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Tabelle 3-17 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol
- Telithromycin und Clarithromycin

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit den mäßigen CYP3-Inhibitoren Fluconazol, Erythromycin und Verapamil die AUC von ELX und TEZ um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die IVA-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von IVA ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3-17 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöhen. Während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und IVA ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass ELX ein Substrat für die Efflux-Transporter P-gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, Brustkrebsresistenzprotein) ist, aber kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung wird nicht erwartet, dass die Bioverfügbarkeit von ELX durch die gleichzeitige Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren maßgeblich beeinflusst wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TEZ ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (Organo-Anion-Transporter B1) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. TEZ ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem TEZ mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem TEZ-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren (wie z. B. Ciclosporin) zusammen mit IVA/TEZ/ELX ist daher Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass IVA kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. IVA und seine Metaboliten sind in vitro-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit von IVA und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Arzneimittel, die von ELX, TEZ und/oder IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit IVA/TEZ/ELX und IVA eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 in vitro. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund stimmt überein mit der In-vitro-Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX.

ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist eine entsprechende Überwachung erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass IVA/TEZ/ELX und IVA einen Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva haben.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von IVA/TEZ/ELX während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass ELX, TEZ und IVA in die Muttermilch übergehen und im Plasma gestillter Neugeborener/Kinder behandelter Frauen nachgewiesen wurden. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen von IVA/TEZ/ELX bei Neugeborenen/Kindern vor. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX verzichtet werden soll/die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von ELX, TEZ und IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei klinisch relevanten Expositionen hatte TEZ keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten. ELX und IVA hatten eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des EPAR entnommen (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der SmPC).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (1). Dort ist folgendes dazu aufgeführt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del und 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine registergestützte Studie zur Langzeitwirksamkeit durchführen, welche die Krankheitsprogression bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del-CFTR und bei Beginn der Behandlung mit Kaftrio 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die keine Behandlung mit Kaftrio erhalten haben, und zusätzlich mit einer longitudinalen historischen Kohorte nach einem vereinbarten Protokoll vergleicht, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Einreichung des vollständigen Protokolls bis Juni 2024 Abschluss der Rekrutierung bis Dez. 2024 Abschlussbericht fällig am 31. Dez. 2029

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in der folgenden Tabelle 3-19. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU-Risk-Management-Plan für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entnommen (2).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Anfälligkeit für Infektionen mit Influenzaviren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bzw. in den Abschnitten 2 und 4 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Wichtige potentielle Risiken	
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Fehlende Information	
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Langzeitverträglichkeit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Mäßige bis schwere Lebererkrankungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der SmPC bzw. in den Abschnitten 2 und 3 des Beipackzettels bereitgestellt.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Einnahme durch Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bzw. in den Abschnitten 1 und 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Kaftrio handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- Der SmPC zu Kaftrio[®] (zuzüglich Kalydeco[®]) (deutsch) (1).
- Dem EU-Risk-Management-Plan zu Kaftrio[®] (zuzüglich Kalydeco[®]) (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
2. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. EU Risk Management Plan for KAFTRIO (elexacaftor in combination with tezacaftor and ivacaftor). Version 10.0. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Dosierung und Art der Anwendung			
1.	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, <u>sollte</u> das Vorliegen von mindestens einer <i>CFTR</i> -Mutation, die gemäß klinischen und/oder <i>In-vitro</i> -Daten anspricht, anhand einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode (unter Verwendung eines Genotyp-Assays) bestätigt werden. (S. 2, Abschnitt 4.2 der SmPC)	ja
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
2.	Kontrolle der Transaminasewerte	Kontrollen der Transaminasewerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u> . Bei Patienten mit anamnestic bekannter Lebererkrankung oder anamnestic bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen. (S. 8, Abschnitt 4.4 der SmPC)	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3.	Augenuntersuchung	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (S. 11, Abschnitt 4.4 der SmPC)	nein
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4.	Überprüfung des INR-Wertes	IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit IVA/TEZ/ELX und IVA eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) <u>empfohlen</u> . (S. 12, Abschnitt 4.5 der SmPC)	nein
5.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es <u>muss</u> eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.</p> <p>ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 in vitro. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es <u>muss</u> eine angemessene Überwachung erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund stimmt überein mit der In-vitro-</p>	nein

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX. ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten <u>ist</u> eine entsprechende Überwachung erforderlich. (S. 13, Abschnitt 4.5 der SmPC)	
Überdosierung			
6.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit IVA/TEZ/ELX steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 18, Abschnitt 4.9 der SmPC)	nein
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

März 2025 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2025/Q1 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Der Einheitliche Bewertungsmaßstab, EBM 2025/Q1 2025. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>. [Zugriff am: 27.03.2025]

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.