

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab
6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	28
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	28
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	40
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	51
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	88
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	109

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	110
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der CFTR-Genmutationen	31
Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF	36
Tabelle 3-3: Derzeit verfügbare symptomatische Therapien der CF	41
Tabelle 3-4: Punktprevalenz der registrierten CF-Patientinnen und -Patienten von 2017 bis 2023	52
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	57
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	61
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	62
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	87
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	88
Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren	93
Tabelle 3-17: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren	93
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor	103
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	105
Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen	30
Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF.....	34
Abbildung 3-3: CFTR-Protein mit Darstellung der Bindungsstellen von Vanzacaftor (gelb), Tezacaftor (pink) und Deutivacaftor (blau) sowie der räumlichen Anordnung verschiedener CFTR-Mutationen, die auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ansprechen (grüne Kreise), basierend auf <i>In-vitro</i> -FRT-Daten	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABl. L	Amtsblatt der Europäischen Union – L-Serie
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (Breast Cancer Resistance Protein)
BSC	Best Supportive Care
BST	Bestmögliche symptomatische Therapie
BMI	Body Mass Index
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
CBAVD	Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFSPID	Positives CF-Screening, aber keine eindeutige Diagnose (CF-Screening Positive, Inconclusive Diagnosis)
CFQ	Cystic Fibrosis Questionnaire
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFRD	Cystic Fibrosis-Related Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trials Information System
CUP	Compassionate Use Programms
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
D-IVA	Deutivacaftor
D-IVA/TEZ/VNZ	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
DNase	Desoxyribonuklease

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Regulation
ELX	Elexacaftor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
F/MF	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweist
F508del	Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
FRT	Fisher Rat Thyroid cells
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
HBE	menschliche bronchiale Epithelzellen
HR	Hazard Ratio
i.S.	im Sinne
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IU	International Unit
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index

Abkürzung	Bedeutung
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
LS	Least Squares
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)
mg	Milligramm
mmol/L	Millimol pro Liter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
NaCl	Natriumchlorid
NCT	National Clinical Trial
OATP	Organo-Anion-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Post authorisation efficacy study
PASS	Post Authorization Safety Study
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Pankreasinsuffizienz
R117H	Mutation im CFTR-Gen, bei der die Aminosäure Arginin (R) an Position 117 durch Histidin (H) ersetzt wurde
RL	Richtlinie
RPM	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TEZ	Tezacaftor
UK	Vereinigtes Königreich
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VNZ	Vanzacaftor

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
z. B.	zum Beispiel

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)

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 neue Dreifachkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor erfolgte am 30.06.2025, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor festgestellt wurde. Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (1).

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2, 3). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA erfolgt nicht. Vielmehr wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet (4). Die folgende Beschreibung der im Beratungsgespräch festgelegten zVT für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) und der Erforderlichkeit deren Anpassung aufgrund neuer Erkenntnisse erfolgt ausschließlich für den Fall einer Neubewertung des Zusatznutzens bei Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Anzumerken ist jedoch, dass die Vergleichstherapie der Zulassungsstudien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) identisch mit der nach einer Überschreitung der Umsatzgrenze festzulegenden zVT ist.

Nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO (insbesondere Nummern 1 und 4) ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor für alle Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im CFTR-Gen aufweisen, folgende zVT zu bestimmen:

- Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

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).

Am 13.06.2024 (Beratungsanforderung 2024-B-092) fand ein Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (5). Zum Zeitpunkt der Beratung wurde von folgendem Anwendungsgebiet für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ausgegangen: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens basierend auf klinischer Evidenz und/oder *In-vitro*-Daten eine auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor responsive Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. Das aktuelle Anwendungsgebiet von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor beschreibt größtenteils dieselbe Patientenpopulation wie das zum Zeitpunkt der G-BA-Beratung angenommene Anwendungsgebiet. Somit sind aus Sicht von Vertex Pharmaceuticals die Inhalte aus dem G-BA-Beratungsgespräch auch für das vorliegende Anwendungsgebiet zutreffend.

Der G-BA bestimmte jeweils eine andere zVT für drei unterschiedliche Patientengruppen:

- a) Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor responsive Mutation und mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:
 - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor;
- b) Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor responsive Mutation und eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) aber keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:
 - Ivacaftor;

- c) Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor responsive Mutation und keine F508del-Mutation oder eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) im CFTR-Gen aufweisen:

- Best-Supportive-Care (BSC).

Für die Patientengruppe a) hat der G-BA im Beratungsgespräch alleinig Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT bestimmt. Der G-BA begründet diese Wahl damit, dass Lumacaftor/Ivacaftor nur für homozygote Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation im CFTR-Gen und Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor nur für homozygote und heterozygote Patientinnen und Patienten mit einer RF-Mutation zugelassen sind und daher jeweils nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden können. Zusätzlich wurde der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein erheblicher (Alter ab 12 Jahren) sowie ein nicht-quantifizierbar (Alter 6 bis <12 Jahre) Zusatznutzen gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation und ein erheblicher (Alter ab 12 Jahre) sowie ein beträchtlicher (Alter 6 bis <12 Jahre) Zusatznutzen gegenüber BSC bei Patientinnen und Patienten, die heterozygot bzgl. einer F508del- und MF-Mutation sind, bescheinigt.

Für die Patientengruppe b) wurde Ivacaftor als zVT vom G-BA benannt, da zum Zeitpunkt der Beratung alleinig der Wirkstoff Ivacaftor als Monotherapie für diese Patientengruppe als kausale Therapieoption zugelassen war. Unterstützt hat der G-BA seine Entscheidung damit, dass auf Basis der Leitlinien und Anmerkungen von medizinischen Fachgesellschaften eine frühzeitige, kausale Therapie mit einem CFTR-Modulator empfohlen wird.

Für die Patientengruppe c) war zum Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs am 13.06.2024 keine spezifische kausale Therapie zugelassen. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA BSC als zVT für diese Patientengruppe bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftorim CFTR-Gen aufweisen

Die folgende Darlegung nach den oben genannten Kriterien dient der Begründung der in Abschnitt 3.1.1 genannten zVT „Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor“ für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Zu Kriterium 1

In Deutschland sind folgende Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF zugelassen: Aztreonam, Carbocistein (derzeit in Deutschland außer Vertrieb), Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Meropenem, Pankreatin und Tobramycin (5).

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftorim CFTR-Gen aufweisen, stehen neben den oben genannten symptomatischen Therapieoptionen auch kausale CFTR-Modulatortherapien zur Verfügung. Hierbei sind grundsätzlich der Wirkstoff Ivacaftor (6) und die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor (7), Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (8) und Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor (9) bei jeweils unterschiedlichen zugrundeliegenden Mutationstypen zugelassen (5).

Zu Kriterium 2

Als nichtmedikamentöse Optionen kommen grundsätzlich in der Behandlung der CF ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und die Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Betracht (5).

Zu Kriterium 3

Zu den Arzneimitteln, die im vorliegenden Anwendungsgebiet der zu betrachtenden Patientengruppe ab 6 Jahren als zVT in Betracht kommen, liegen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V vor.

Der Monotherapie mit Ivacaftor wurde für Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 6 Jahren mit Gating-Mutationen (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) im CFTR-Gen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zugesprochen (10). Für Patientinnen und Patienten mit einer G551D-Mutation wurde Ivacaftor in der Altersgruppe von 6 - 11 Jahren ebenfalls mit einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber BSC bewertet, während in der Altersgruppe ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC festgestellt wurde (11). Für Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation ab 18 Jahren wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC zugesprochen (12). Für Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation in der Altersgruppe von 6 bis 18 Jahren liegt für die Therapie mit Ivacaftor ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC vor (13).

Der dualen Therapie aus Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC (14) und für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie (BST) zugesprochen (15).

Im Nutzenbewertungsverfahren für Tezacaftor/Ivacaftor als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor eingesetzt bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen (16, 17) sowie für Patientinnen und Patienten von 6 – 11 Jahren galt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor als nicht belegt (18, 19). Ebenso galt ein Zusatznutzen für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Patientinnen und 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 (F508del/RF) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC als nicht belegt (20-23).

Für die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurde bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen (24, 25) und für Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC festgestellt (26, 27). Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (28, 29) und für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor oder Lumacaftor/Ivacaftor festgestellt (30, 31). Bei Patientinnen und Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation (inkl. R117H) auf dem zweiten Allel tragen, galt für 6 bis 11-Jährige (32, 33) sowie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor ein Zusatznutzen als nicht belegt (34, 35). Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation tragen, konnte für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor nicht belegt werden (36, 37). Gleiches gilt für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (38, 39). Bei Patientinnen und Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine unbekannte Mutation aufweisen, gilt der Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (40, 41) sowie für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (42, 43) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC als nicht belegt. Darüber hinaus wurden nach dem Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs am 01.05.2025 ein Verfahren nach § 35a SGB V begonnen für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, sowie für 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.

Zu Kriterium 4

Vor Einführung kausaler Therapien mit CFTR-Modulatoren war das primäre Ziel der Therapie der CF, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer BSC zu behandeln. Mit dem Markteintritt der 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 Wiederherstellung der CFTR-Proteinfunktion und somit der Adressierung der Ursache der Erkrankung. Nach stetiger Weiterentwicklung und Verbesserung der CFTR-Modulatoren (siehe Abschnitt 3.2.2) steht CF-Patientinnen und -Patienten neben Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch die Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als aktueller CFTR-Modulator zur Verfügung. Seit dem 26.04.2021 profitieren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation aufwiesen, von der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Seit dem 04.04.2025 steht Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) allen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zur Verfügung, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Damit ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu den anderen CFTR-Modulatoren für die mit Abstand größte Patientenpopulation zugelassen.

In Deutschland wird eine kausale Therapie der CF lediglich durch die im Jahr 2019 veröffentlichte und im Jahr 2020 überarbeitete S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren“ beschrieben, wobei Ivacaftor als die einzige zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie für diesen Altersbereich zugelassene kausale CF-Therapie als mutationsspezifische Therapie für Kinder im Alter zwischen 12 und 24 Monaten mit mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D) empfohlen wird (44). Aufgrund der limitierten Aktualität und Gültigkeit dieser Leitlinie bis September 2024 sowie der Alterseingrenzung ist diese Leitlinie ungeeignet, um den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet abzubilden.

Eine spezifische S3-Leitlinie, welche die „CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose“ thematisiert, ist derzeit unter federführender Leitung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP) in Arbeit (Registernummer 020 – 026) und wird voraussichtlich Ende 2028 fertiggestellt (45). Die S2k-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ gibt keine Therapieempfehlungen und ist daher zur Ableitung von zweckmäßigen Therapien im Anwendungsgebiet ungeeignet (46).

Die derzeit aktuellen und für den deutschen Versorgungskontext ebenfalls relevanten Leitlinien zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit CF, inklusive CFTR-spezifischer Modulatortherapien, wurden von der Europäischen Gesellschaft für Mukoviszidose (ECFS) im Jahr 2022 und 2023 unter Mitwirkung von deutschen Experten veröffentlicht (47, 48). Hierbei

sind die klinischen Experten der übereinstimmenden Auffassung, dass Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer oder zwei F508del-Mutationen mit der Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor als bevorzugte Therapieoption täglich behandelt werden sollten. Auch die vom G-BA befragten Sachverständigen der GPP bestätigten, dass die Tripel-Kombination bestehend aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) effektiver als die Modulator-Kombination Lumacaftor/Ivacaftor ist (5). Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch für alle Patientinnen und Patienten, die Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Patientengruppe a), alleinig Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT. Das wurde einerseits damit begründet, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) allen Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation im CFTR-Gen unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel zur Verfügung steht. Andererseits wurde der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein erheblicher (Alter ab 12 Jahren) sowie ein nicht-quantifizierbarer (Alter 6 bis <12 Jahre) Zusatznutzen gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sowie ein erheblicher (Alter ab 12 Jahre) und ein beträchtlicher (Alter 6 bis < 12 Jahre) Zusatznutzen gegenüber BSC bei Patientinnen und Patienten, die heterozygot bzgl. einer F508del- und MF-Mutation sind, zugesprochen (5).

Seit dem 04.04.2025 steht Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) allen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zur Verfügung, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Vor diesem Hintergrund ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die einzige zugelassene kausale Therapieoption für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die keine F508del-Mutation oder Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) im CFTR-Gen aufweisen (Patientengruppe c). Die durch den G-BA für diese Patientenpopulation bestimmte zVT BSC ist darin begründet, dass zum Zeitpunkt des G-BA-Beratungsgesprächs noch keine spezifische kausale Therapie der CF für diese Mutationen zugelassen war.

Jedoch wurde bereits vor der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Einsatz einer off-label CFTR-modulierenden Therapie zur Verbesserung der Ernährungs- und Lungensituation, aber auch zur Verhinderung einer Krankheitsprogredienz bei Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation im CFTR-Gen patientenindividuell von Klinikern geprüft und angewendet. Dabei konnten sowohl Verbesserungen der CFTR-Funktion im Zellversuch als auch bei Patientinnen und Patienten gezeigt werden, die mit den Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten mit F508del Mutation vergleichbar waren (5, 49-53). Weiterhin wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor in den USA bereits 2020 für die Behandlung von 177 non-F508del-Mutationen zugelassen. Daten aus dem US CF-Register zeigen eine Verbesserung des FEV₁% und eine Reduktion in der Anzahl der pulmonalen Exazerbationen (54). Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor. Daher ist nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel §6 Abs. 3 VerfO Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als die einzige zugelassene kausale Therapieoption für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die keine F508del-Mutation oder Gating-Mutation (inkl.

R117H-Mutation) im CFTR-Gen aufweisen, als zVT für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei diesen Patientinnen und Patienten (Patientengruppe c) zu bestimmen.

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) aber keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Patientengruppe b), hat der G-BA im Beratungsgespräch Ivacaftor als zVT benannt. Grund dafür ist, dass zum Zeitpunkt der Beratung alleinig der Wirkstoff Ivacaftor als Monotherapie für diese Patientengruppe als kausale Therapieoption zugelassen war. Zusätzlich bezog sich der G-BA auf Leitlinien und Anmerkungen von medizinischen Fachgesellschaften, dass eine frühzeitige, kausale Therapie mit einem, nicht näher spezifizierten, CFTR-Modulator empfohlen wird (5). Seit dem 04.04.2025 ist für diese Patientengruppe nun auch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Therapieoption verfügbar und als zVT heranzuziehen.

Laut Southern et al. 2023 steht Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutation Ivacaftor als Monotherapie zur Verfügung (47). Für diese Patientinnen und Patienten unter stabiler Ivacaftor-Behandlung sollte individuell unter Abwägung der möglichen besseren, klinischen Effekte und des Risikoprofils entschieden werden, ob die Behandlung hin zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor umgestellt wird. Eine Studie mit erwachsenen CF-Patientinnen und -Patienten mit einer F508del-Mutation und einer anderen Mutation, die entweder auf Ivacaftor allein oder auf Tezacaftor/Ivacaftor anspricht, zeigte zudem eine weitere signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse, als bei diesen Patientinnen und Patienten eine Dreifachtherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor begonnen wurde (55). In einer weiteren Studie aus dem amerikanischen Versorgungsalltag wurde eine große Kohorte mit bis zu 315 mit Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten (davon 173 mit G551D- und 111 mit R117H-Mutation bzw. Patientinnen und Patient mit 7 weiteren Gating-Mutationen) untersucht. Auch hier konnten Vorteile der Therapie mit der Tripel-Kombination gegenüber der CFTR-Modulator-Vortherapie bezüglich der Lungenfunktion, des Ernährungszustands und dem Auftreten von pulmonalen Exazerbationen beobachtet werden (54). Ähnliche Verbesserungen wurden bei einer in Deutschland behandelten Patientin beobachtet, die von einer Monotherapie mit Ivacaftor auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor umgestellt wurde. Bei dieser Patientin verbesserte sich das FEV₁% um 8 bis 9 Prozentpunkte und die Schweißchloridkonzentration reduzierte sich um 22 mmol/L (53). Dies untermauert, dass CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die eine Gating-Mutation aufweisen und mit Ivacaftor behandelt werden, von einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) noch zusätzlich profitieren.

Darüber hinaus erhöhen CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Elexacaftor die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran zusätzlich zu vielen Mutationen auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (56, 57). Das bedeutet, dass auch Patientinnen und Patienten mit Genotypen ohne Defekt im Transport oder der Faltung des CFTR-Proteins von der Therapie mit CFTR-Korrektoren profitieren können (9). 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. Die Kombination aus Potentiator- und Korrektor-Eigenschaften der Tripel-Kombination bestehend aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) legen daher nahe, diese bevorzugt zu verwenden.

Laut den medizinischen Fachgesellschaften wird eine Monotherapie mit Ivacaftor besonders für Kinder mit einer Gating-Mutation empfohlen, da sie aktuell als einzige CFTR-Modulator-Therapie für dieses junge Alter zugelassen ist: „Für Kinder, die R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R als CFTR-Variante auf mindestens einem Allel aufweisen, ist eine Monotherapie mit dem CFTR-Modulator Ivacaftor ab dem 4. Lebensmonat zugelassen, welche in internationalen Leitlinien als hocheffektive Modulatortherapie angesehen wird, deren Einsatz empfohlen ist“. Seit 2024 schließt die Zulassungserweiterung von Ivacaftor sogar Säuglinge ab einem Alter von einem Monat ein (6). Außerdem sei, wie bereits oben erwähnt, in Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung bereits vor der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Einsatz einer off-label CFTR-modulierenden Therapie zu prüfen gewesen, wobei es bereits Berichte über die Wirksamkeit auch bei CF-Patientinnen und -Patienten mit individuellen genetischen Varianten ohne Nachweis von F508del gab (5, 49, 51-54, 58).

Die erhöhte Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Ivacaftor bestätigte sich in Studien aus der Versorgungsrealität. In einer italienischen Real-Life-Kohorte wurde bei 23 Patientinnen und Patienten mit einer Gating-Mutation und einer F508del-Mutation die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nach dem Wechsel von Ivacaftor verglichen. Nach sechs Monaten kam es zu einer Erhöhung des FEV₁% um 5,7%. Damit einhergehend war eine Reduktion der Schweißchloridkonzentration um 24,8 mmol/L. Des Weiteren reduzierte sich die geschätzte jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen um 29,5% und der BMI erhöhte sich von 21,8 kg/m² auf 24,0 kg/m² (59). Aktuelle Daten aus dem amerikanischen Versorgungsalltag für Patientinnen und Patienten, die keine F508del-Mutation aber teils Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen, zeigen, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁% (3,3 Prozentpunkte) sowie der pulmonalen Exazerbationen (56%), im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor erzielt werden konnte (54). Bei diesen Patientinnen und Patienten konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Rückgang der Exazerbationsraten um 30% im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor gezeigt werden (54). Im Rahmen eines Compassionate Use-Programms konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schweißchloridkonzentration und damit einer Steigerung der CFTR-Funktion im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor (49, 50). Auch Daten von Patientinnen und Patienten aus dem Vereinigten Königreich, welche die Tripel-Kombination im Rahmen eines Extended Access-

Programms erhielten, zeigten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und Reduktion der Schweißchloridkonzentration (60). Somit stellt die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor auch für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation aber mit Gating-Mutation die bestmögliche Therapieoption dar.

Der G-BA hat zudem im Beratungsgespräch für die Patientengruppe a), die auch Patientinnen und Patienten mit einer Gating-Mutation beinhaltet, Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als alleinige zVT benannt (5). Somit stellt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit CF, die eine Gating-Mutation (inkl. R117H-Mutation) aber keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Patientengruppe b), die alleinige zVT dar.

Basierend auf den vier Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo (insbesondere Nummer 1 und 4) ist für die Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor für alle Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftorim CFTR-Gen aufweisen, alleinig der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zVT zu bestimmen.

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 Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) (Anlage 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen (1). Die Angaben zum Status der zu bewertenden Arzneimittelkombination als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden den auf der Homepage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) verfügbaren Dokumenten entnommen (3). Außerdem wurden die Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (5) und die G-BA-Beschlüsse zu früheren Nutzenbewertungen für Ivacaftor (10-13), Lumacaftor/Ivacaftor (14, 15), Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (16-23) und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (24-43) herangezogen.

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 (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 06.2025. 2025.
2. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. L18/1-5. 2000.
3. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Minutes for the meeting on 5-7 October 2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3, in Kraft getreten am 20. März 2025. 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-092 Tezacaftor/Deutivacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose ab 6 Jahren. 2024.
6. European Medicines Agency (EMA). Kalydeco: EPAR- Produktinformation. Stand: 16.09.2024. 2024.
7. European Medicines Agency (EMA). Orkambi: EPAR- Produktinformation. Stand: 27.07.2023. 2023.
8. European Medicines Agency (EMA). Symkevi: EPAR- Produktinformation. Stand: 22.12.2023. 2023.
9. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: 04/2025. 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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). Stand: 20.02.2020. 2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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). Stand: 20.02.2020. 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Stand: 20.02.2020. 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). Stand: 17.12.2020. 2020.

14. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. Stand: 02.06.2016. 2016.
15. 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 – 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). Stand: 02.08.2018. 2018.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 17.12.2020. 2020.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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)). Stand: 20.02.2020. 2020.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 20.05.2021. 2021.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 20.05.2021. 2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 17.12.2020. 2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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)). Stand: 20.02.2020. 2020.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Stand: 20.05.2021. 2021.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Stand: 20.05.2021. 2021.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 18.02.2021. 2021.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 18.02.2021. 2021.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 MF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 18.02.2021. 2021.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 18.02.2021. 2021.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 04.08.2022. 2022.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)). Stand: 04.08.2022. 2022.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)). Stand: 19.11.2021. 2021.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)). Stand: 19.11.2021. 2021.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Stand: 19.11.2021. 2021.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Stand: 19.11.2021. 2021.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 RF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). Stand: 19.11.2021. 2021.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). Stand: 19.11.2021. 2021.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 andere bzw. unbekannte Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.

44. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. Stand: 06.03.2020. 2020.
45. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose 2025. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-026>. [Zugriff am: 08.05.2025].
46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. Stand: 14.07.2023, Version 2. 2023.
47. 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. J Cyst Fibros. 2023;23(1):12-28.
48. 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. Journal of Cystic Fibrosis. 2023;22(1):17-30.
49. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset 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.
50. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. Online supplement: 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.
51. 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).
52. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, Kuthiala I, Srikrishnaraj A, Li X, et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cystic Fibrosis. 2024.
53. Sütering T, Bode SFN, Fischer R, Fabricius D. Successful Therapy over 12 Months of People with Cystic Fibrosis with Rare Non-phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutations with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI). Advances in Respiratory Medicine [Internet]. 2024; 92(6):[559-72 pp.].
54. 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. Eur Respir J. 2024.
55. Barry PJ, Mall MA, Álvarez 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.
56. Loo MA, Jensen TJ, Cui L, Hou Yx, Chang XB, Riordan JR. Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome. The EMBO Journal. 1998;17(23):6879-87-87.

57. Yang Y, Janich S, Cohn JA, Wilson JM. The common variant of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is recognized by hsp70 and degraded in a pre-Golgi nonlysosomal compartment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(20):9480-4.
58. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J*. 2023.
59. Pepe A, Iacotucci P, Terlizzi V, Majo F, Carnovale V, Vitullo P, et al. P071 Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and Phe508del–gating or Phe508del–residual function genotypes: an Italian real-world experience. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23:S88-S9.
60. Hanger S, Felton I, Ukor EF, Bowman E, Caldwell C, Banya W, et al. The effectiveness of CFTR modulators in people with CF and rare mutations: A real-world study. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(1):221-4.

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 Multiorganerkrankung. Derzeit sind weltweit mehr als 105.000 Menschen betroffen (1-5). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten mit Verlaufsdaten im Mukoviszidose-Register für 2023 mit 7.181 angegeben (1). Ursache der Erkrankung sind Mutationen im CFTR-Gen, die zum Fehlen oder 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 (6).

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 (7). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Anzahl in der epithelialen Zellmembran vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt (8, 9). Das CFTR-Protein ist ein transmembranärer Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist (10, 11). Eine verringerte Menge und/oder Funktion 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 der Lunge, des Pankreas, des Gastrointestinaltrakts, der Leber, der Gallenwege und der Reproduktionsorgane (11, 12). Somit ist die verringerte CFTR-Aktivität die singuläre Krankheitsursache der CF.

Normalerweise werden Chlorid- und Bicarbonationen über das CFTR-Kanalprotein aus den Epithelzellen transportiert, mit Ausnahme der Schweißdrüsen (siehe unten). Bei einer CF kann kein oder nur wenig Chlorid aus der Zelle transportiert werden. Dadurch ist außerhalb der Zelle weniger Salz vorhanden und der osmotische Gradient führt dazu, dass kein Wasser in den Extrazellulärraum abgegeben wird. Zudem ist der extrazelluläre pH-Wert aufgrund des Fehlens

von Bicarbonationen dysreguliert. Ebenso schränkt eine verringerte CFTR-Aktivität in der Schweißdrüse die Rückresorption von Chlorid aus dem Schweiß ein, was zu erhöhten Chloridkonzentrationen im Schweiß führt. Die CFTR-vermittelte, bei einer CF gestörte, Chloridresorption korreliert auf Populationslevel direkt mit dem klinischen Ausmaß der CF (13). Aus diesem Grund kann die CFTR-Aktivität und die damit zusammenhängende Krankheitsschwere direkt über den patientenrelevanten Endpunkt Schweißchloridkonzentration gemessen werden (13, 14).

In den betroffenen Organen führt die verringerte CFTR-Aktivität 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 wenn diese möglich ist, können pathogene Keime effektiv entfernt werden und damit die Schleimhaut hinreichend 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 (11, 15).

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

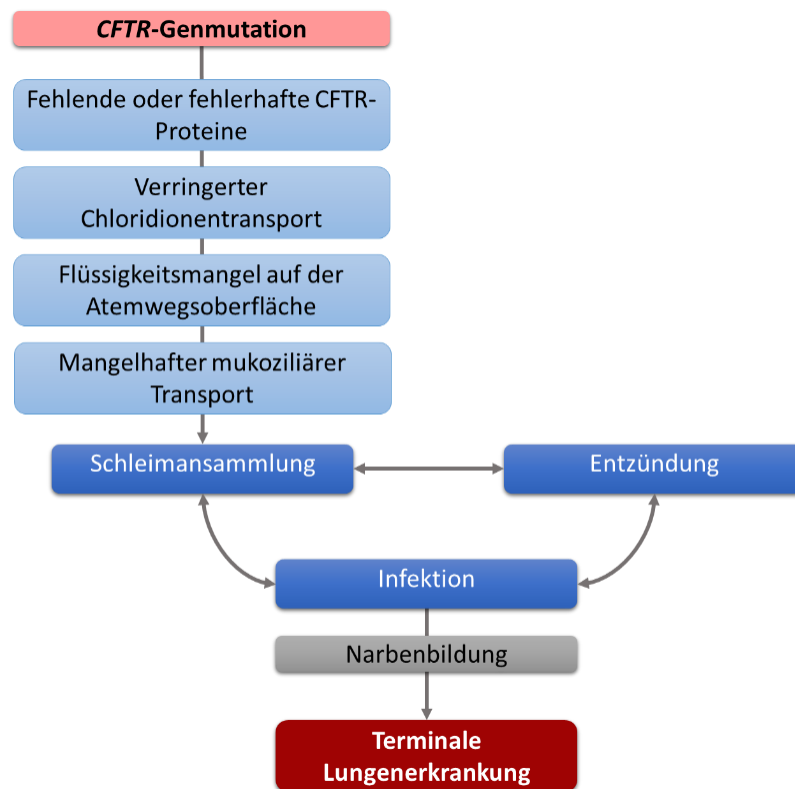


Abbildung 3-1: Pathophysiologie der CF in den Atemwegen

Quelle:(15)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Klassifikation der CFTR-Mutationen

Insgesamt sind bis heute 2.121 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (16), von denen derzeit 1.085 Mutationen als krankheitsverursachend eingestuft werden (17). Anhand ihrer Auswirkungen auf die CFTR-Proteinproduktion und -funktion lassen sich die einzelnen Mutationen üblicherweise in sechs verschiedene Mutationsklassen einteilen (18, 19). Eine Mutation kann auch zu mehreren Defekten führen, die zu unterschiedlichen Mutationsklassen gehören (20). Allen Mutationsklassen gemein ist eine Beeinträchtigung des Transports von Chloridionen durch die Zellmembran von Epithelzellen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Dabei reicht das Spektrum der CFTR-Funktion bei CF von keiner nachweisbaren residualen Funktion des CFTR (0%) bis zu 54% der CFTR-Funktion gesunder Kontrollen (13), wobei die häufigeren Mutationen zu keiner oder einer sehr geringen CFTR-Funktion führen.

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

(19, 21). Wenn das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch erreicht, ist es eingeschränkt funktionsfähig (19). Letztendlich wird das CFTR-Protein durch die F508del-Mutation in zu geringer Menge, mit Instabilität und reduzierter Offenwahrscheinlichkeit auf der Zelloberfläche exprimiert, sodass der Chlorid- und Bicarbonationentransport nur unzureichend stattfindet.

Klasse I beinhaltet schwerwiegende Mutationen (Nonsense, Frameshift, größere Deletionen/Insertionen, Splicing), bei denen kein CFTR-Protein gebildet wird und somit kein Chloridionentransport stattfinden kann. Bei Klasse II wird das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt prozessiert und daher größtenteils abgebaut, sodass keine ausreichende Menge an CFTR-Protein zur apikalen Zellmembran gelangen kann (erreicht das entstehende Kanalprotein die Zellmembran dennoch, so kann es zusätzlich sein, dass es nur eingeschränkt funktionsfähig ist). Der Chloridionentransport findet dadurch nur eingeschränkt bis gar nicht statt. Bei Mutationen der Klasse III – Gating-Mutationen genannt – ist die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Kanalproteins verringert, sodass Chlorid nicht in ausreichender Menge transportiert werden kann. Bei Mutationen der Klasse IV ist die Leitfähigkeit des Ionenkanals beeinträchtigt, wodurch Chloridionen nur in geringerem Ausmaß transportiert werden können. 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 Proteininstabilität (Klasse VI), was ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Chloridionentransports führt (21). 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 früher schweren Krankheitsmanifestation, die Klassen IV-VI mit einer etwas langsamer progredienten Manifestation assoziiert. Langfristig führt eine CFTR-Dysfunktion unabhängig von der ihr zugrundeliegenden CFTR-Mutation zu irreversiblen Organschäden. 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	Mutationsklasse (Mutationsbeispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
Veränderung der Menge der CFTR-Ionenkanäle auf der Zelloberfläche	I (Gly542X, Trp1282X, Arg553X, 621+1G→T)	fehlerhafte Proteinsynthese des CFTR-Proteins	kein CFTR-Protein vorhanden, ein Chloridionentransport findet nicht statt
	II (Phe508del, Asn1303Lys, Ile507del, Arg560Thr)	CFTR-Protein wird nicht korrekt gefaltet und transportiert	wenig oder kein CFTR-Protein gelangt an die Zelloberfläche, der Chloridionentransport findet nur sehr eingeschränkt oder gar nicht statt

Art des Mangels	Mutationsklasse (Mutationsbeispiele)	Molekularer Defekt	Klinischer Effekt
	V (3849+10 kb C→T, 2789+5G→A, 3120+1G→A, 5T)	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, Gln1412X, 4279insA)	verringerte Stabilität des CFTR-Proteins	das gebildete CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut, ein geringer Chloridionentransport findet statt
Veränderung der Funktion der CFTR-Ionenkanäle auf der Zelloberfläche	III (Gly551Asp, Gly178Arg, Gly551Ser, Ser549Asn)	verringerte Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Ionenkanals	die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals ist verringert oder der Kanal wird gar nicht geöffnet, kein oder nur sehr geringer Chloridionentransport
	IV (Arg117His, Arg347Pro, Arg117Cys, Arg334Trp)	verringerte Ionenleitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals	der Chloridionentransport ist beeinträchtigt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (21)			

Diagnose der CF

Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Symptome ist der Nachweis einer CFTR-Dysfunktion eine Voraussetzung für die Diagnose (22). Der Schweißchloridtest ist in Deutschland seit Jahrzehnten der Goldstandard für die Diagnose einer CF (23) und ermöglicht eine direkte Messung der CFTR-Aktivität *in vivo*. Dieser soll als Pilocarpin-Iontophorese gemäß der Leitlinie durchgeführt werden (22). Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht dem in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Normbereich sowie dem Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen, eine CF gilt als unwahrscheinlich (24). Werte über 60 mmol/L sind für CF-Patientinnen und -Patienten bei der Diagnose charakteristisch, während Werte zwischen 30 und 59 mmol/L darauf hindeuten, dass CF möglich ist und weitere Tests erforderlich sind, um die Diagnose zu stellen (22).

Da die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß direkt das Ausmaß der CFTR-Dysfunktion bzw. der Wiederherstellung der CFTR-Funktion widerspiegelt, hat diese eine bedeutende Relevanz für die Diagnosestellung und die daraus resultierende Therapieentscheidung. Laut der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnose der Mukoviszidose soll der Schweißchloridtest aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz bei hoher Sensitivität (96,7%) und Spezifität (99%) an erster Stelle im Abklärungsprozess bei einem Verdacht auf CF stehen (22). Beurteilt wird der

Schweißchloridtest anhand der oben genannten Schwellenwerte, die auch direkte Auswirkungen auf die Initiierung einer Therapie haben. Trotz klinischer Hinweise auf CF wird bei einem Schweißchloridwert von ≤ 29 mmol/L das Vorliegen einer CF als unwahrscheinlich eingestuft. In diesem Fall werden keine weiteren diagnostischen Schritte und auch keine Behandlung eingeleitet. Ein Wert von >29 - <60 mmol/L liegt im Kontrollbereich. Bei einem Wert in diesem Bereich wird laut Leitlinie eine CFTR-Genetik durchgeführt, um das Vorliegen einer CF zu verifizieren. Wenn zwei CF verursachende Mutationen nachgewiesen werden, gilt die CF-Diagnose als gesichert. Ist dies nicht der Fall, wird dementsprechend auch keine CF-spezifische Behandlung eingeleitet. Liegt der Wert bei ≥ 60 mmol/L, führt dieser bei gleichzeitigem Vorliegen von klinischen Hinweisen zur Diagnose CF und die Patientin oder der Patient wird entsprechend behandelt (22).

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 klinischer Prädiktor 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 (25) und wurde bereits durch den G-BA in Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren als wichtiger Parameter eingestuft (26, 27).

Strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge sind in bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomografie [MRT], Computertomografie [CT]) deutlich erkennbar (28-31). 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 kurz nach der Geburt zeigen. Als bildgebendes diagnostisches Verfahren hat sich die MRT bewährt und es sind seither Verfahren zu deren Standardisierung (MRT-Scores) entwickelt worden (28, 32, 33), die einen Einsatz in multizentrischen Studien und in der Versorgung im Alltag entscheidend vorangetrieben haben. In einem systematischen Review wurde gezeigt, dass die MRT-Scores sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten korrelieren (31) und prädiktiven Wert für die Notwendigkeit zu einer Lungentransplantation und der Mortalität besitzen (34, 35). MRT-Scores korrelieren ebenfalls mit der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels des Cystic Fibrosis Questionnaire [CFQ]) (31).

Klinisches Bild der CF

CFTR wird in einer Vielzahl von Organen exprimiert, so dass bei einem genetischen Defekt all diese Organe betroffen sind. Die typischen klinischen Organmanifestationen und Symptome von CF sind in Abbildung 3-2 dargestellt.

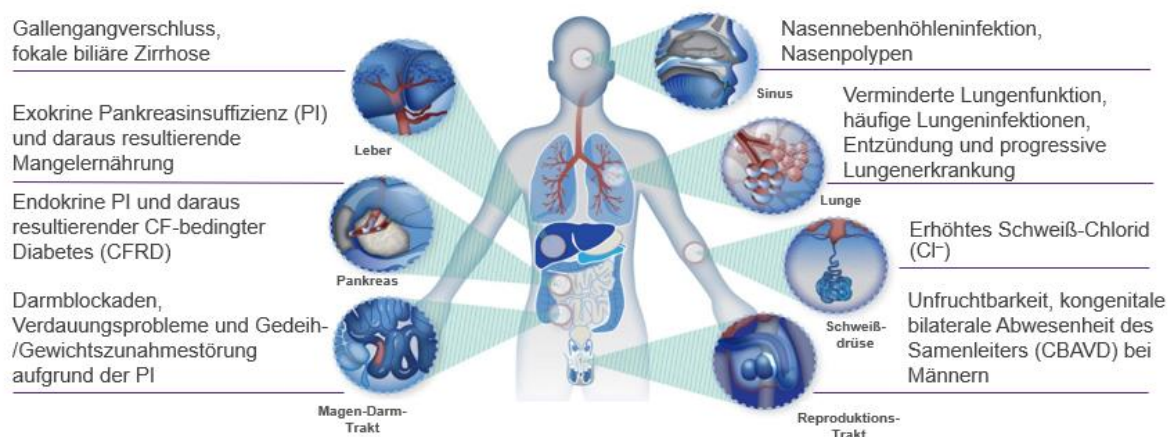


Abbildung 3-2: Klinische Organmanifestationen von CF

Quelle: Eigene Darstellung nach (9, 36, 37)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Erkrankungen der Lunge

Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Der zähflüssige Schleim, der sich als Konsequenz aus dem beeinträchtigten Chloridtransport bildet, bewirkt eine Obstruktion der Atemwege und kann vom Flimmerepithel der Trachea und der Bronchien nicht mehr effizient aus der Lunge abtransportiert werden. Außerdem ist der zähflüssige Schleim ein guter Nährboden für verschiedene Krankheitserreger, die gleichzeitig ebenfalls schlechter abtransportiert werden. In den Bronchien führt er zu chronischem Husten, Bronchiektasen, häufig wiederkehrenden Lungeninfekten und schweren Lungenentzündungen. Durch die häufigen und langwierigen Lungeninfekte kommt es zu einer Vernarbung der Gewebe des Respirationstraktes und der Lunge und letztendlich zu einer Lungeninsuffizienz mit chronischem Sauerstoffmangel und Atemnot (11). Dabei korreliert die Lungenfunktion auf Populationsebene mit der CFTR-Aktivität und dem damit verbundenen Ausmaß des Chloridtransports (13, 38-40).

Das Krankheitsbild von CF wird schon bei Kindern und Jugendlichen durch Entzündungen und Infektionen der Lunge und eine Verdickung der Bronchialwand dominiert (41, 42). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patientinnen und -Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar; es kommt bereits zu Bronchiektasen und dies wird häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) (43, 44). Trotz dieser strukturellen Veränderungen ist die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig (42). Die Lungenerkrankung ist also bereits manifestiert, bevor die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion abnimmt.

Bei vielen CF-Patientinnen und -Patienten besteht eine Infektion der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa*, wobei die Häufigkeit der Infektionen mit dem Alter zunimmt. Bei den über 15-jährigen Patientinnen und Patienten liegt die Besiedelungsrate bereits bei über 20% und steigt dann mit dem Alter bis auf ca. 70% an. Nach der Erstbesiedelung mit Bakterien

kommt es allmählich zu chronischen, bakteriellen Atemwegsinfekten. Bei 9,7% der Kinder und Jugendlichen und 58,9% der Erwachsenen in Deutschland liegt im Jahr 2023 eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* vor (1). Diese, häufig im Rahmen von Infekt-Exazerbationen aggravierten Atemwegsentzündungen, führen zu einem progressiven Verlust der Lungenfunktion und zunehmender Atemnot. Akute Verschlechterungen der klinischen Symptome werden als pulmonale Exazerbationen bezeichnet (11). Dabei steigert jede Exazerbation das Risiko einer weiteren Exazerbation (45, 46). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (47). Sie sind daher mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (48) und einer frühen Mortalität assoziiert (49, 50). Eine pulmonale Exazerbation ist aufgrund der abnehmenden Lungenfunktion, den häufig daraus resultierenden Krankenhausaufenthalten, sowie der Verringerung der Lebenserwartung eine hohe Belastung für die Patientinnen und Patienten und ein die Lebensqualität einschränkendes Ereignis. Die Therapieentscheidung, ob orale, inhalative oder intravenöse Antibiotika zur Behandlung eingesetzt werden, richtet sich dabei häufig nach dem Schweregrad der Exazerbation, während orale Antibiotika häufig zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit besserer Lungenfunktion oder milderen Exazerbationen eingesetzt werden (51).

Ausmaß und Progredienz der pulmonalen Erkrankung bestimmen wesentlich die Lebensqualität und -erwartung von CF-Patientinnen und -Patienten (52). Ungefähr 90% aller CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland weisen eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die häufigste Todesursache (53).

Extrapulmonale Manifestationen

Neben der fortschreitenden Erkrankung der Atemwege kommt es zu extrapulmonalen Manifestationen, die ebenfalls aus dem eingeschränkten oder fehlenden Transport von Chlorid- bzw. Bicarbonationen durch das CFTR-Protein resultieren. Dementsprechend gibt es auch Hinweise dafür, dass das Ausmaß extrapulmonaler Manifestationen auf Populationsebene mit der CFTR-Aktivität korreliert. Dazu gehören erhöhte Chloridwerte im Schweiß, die in Abhängigkeit der CFTR-Aktivität variieren. Dabei geht eine höhere CFTR-Funktion mit einer geringeren Schweißchloridkonzentration einher (13, 38-40, 54). In einer Studie, die den Zusammenhang von Schweißchlorid, Natrium und Alter anhand einer Analyse von 13.785 Schweißtests über einen Zeitraum von 23 Jahren untersuchte, wiesen 98% aller CF-Patientinnen und -Patienten eine erhöhte Schweißchloridkonzentration auf (55). Ebenso steht die Schweißchloridkonzentration zum Zeitpunkt der Diagnose sowohl mit der Sterblichkeit als auch mit dem Schweregrad einer Pankreasinsuffizienz, einem erhöhten Risiko einer *Pseudomonas*-Infektion und dem zukünftigen klinischen Phänotyp in Zusammenhang (56).

Eine Auswertung der klinischen Phase-III-Studien mit Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren zeigte, dass eine stärkere Verbesserung der CFTR-Aktivität, gemessen anhand einer größeren Reduktion der Schweißchloridkonzentration, mit besseren klinischen Ergebnissen, wie der Verbesserung der Lungenfunktion, der respiratorischen Symptome, des BMI und der pulmonalen Exazerbationen assoziiert ist. Die besten Ergebnisse wurden bei Personen beobachtet, die

Schweißchloridkonzentrationen <60 mmol/L erreichten (40). Auch kürzlich publizierte Daten bestätigen, dass CF-Patientinnen und -Patienten, die mit CFTR-Modulatoren behandelt werden und niedrigere Schweißchloridkonzentrationen (als Indikator für eine stärkere Verbesserung der CFTR-Funktion) von <30 mmol/L (normale Werte im Bereich der Allgemeinbevölkerung und gesunder Genträger) und <60 mmol/L (diagnostischer Schwellenwert) erreichen, im Durchschnitt bessere klinische Ergebnisse erzielen, darunter eine verbesserte Lungenfunktion, einen besseren BMI (was auf eine bessere Ernährung hindeutet), eine Verringerung der von den Patientinnen und Patienten selbst berichteten Atemwegsbeschwerden, weniger pulmonale Exazerbationen und ein Erhalt der Lungenfunktion (54).

Weitere extrapulmonale Manifestationen der CF sind die abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas (Pankreasinsuffizienz) sowie pathologische pH-Werte im Gastrointestinaltrakt (57, 58), CF-assoziierte Lebererkrankung (59) und CF-assoziiierter Diabetes (CF Related Diabetes, CFRD). Die Zusammenhänge zwischen der CFTR-Proteindysfunktion und anderen klinischen Manifestationen der CF, wie der Infertilität bei Männern, sind teilweise unklar (59, 60). Tabelle 3-2 stellt die Prävalenzen extrapulmonaler klinischer Manifestationen der CF zusammenfassend dar.

Tabelle 3-2: Extrapulmonale klinische Manifestationen der CF

Klinisches Bild	Prävalenz	Beginn
Erhöhung der Schweißchloridkonzentration	98% (55)	Geburt
Darmverschluss und Mekoniumileus	Mekoniumileus: 11-20% (61, 62) distales Darmverschluss-Syndrom: 15% (61)	Säuglingsalter, Kindheit
männliche Infertilität	CBAVD: bei ca. 97% (60)	in utero
Exokrine Pankreasinsuffizienz	bis zu 85% (63)	Säuglingsalter/erstes Lebensjahr
Lebererkrankung	27-35% (64, 65)	Kindheit
Abnahme der Knochendichte	Osteoporose: 23,5% Osteopenie: 38% (66)	Jugend/Erwachsenenalter
CFRD	bis zu 50% im Alter von 30 Jahren (67)	Jugend/Erwachsenenalter
maligne Tumore	bösartige Tumore des Gastrointestinaltraktes (Dickdarm, Dünndarm, Pankreas, Leber/Gallenwege, Ösophagus); Odds Ratio von 6,5 für das Auftreten dieser Tumore im Vergleich zu Personen ohne CF (11)	ca. ab dem 30. Lebensjahr
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei CF führt der Mangel an CFTR-Funktion in den Ausführungsgängen des exokrinen **Pankreas** zu einem zähflüssigen und sauren Sekret; dadurch fallen die Proenzyme (die

Vorstufen der Verdauungsenzyme) im Sekret in den Pankreasgängen bereits aus, wodurch es zur Verstopfung der Drüsenausführungsgänge und zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz kommen kann. Durch die Verstopfung der Pankreasgänge kommt es zu einer chronischen Entzündung des Pankreasgewebes und einem Selbstverdau durch Aktivierung der Verdauungsenzyme im Organ selbst (11). Diese chronischen Entzündungsprozesse können auch auf die endokrinen Drüsen übergreifen und diese schädigen, sodass sich im Verlauf der Erkrankung ein CF-bedingter Diabetes (CFRD) entwickeln kann (11). Zudem wird CFTR auch in pankreatischen β -Zellen exprimiert und könnte eine direktere Rolle in der Insulinausschüttung und der Entstehung von CFRD spielen (68). Besteht die Entzündungsreaktion über das Kleinkindalter hinaus, ist die Pankreasinsuffizienz aufgrund der Vernarbung des Pankreasgewebes vermutlich irreversibel (69, 70).

Im **Gastrointestinaltrakt** kommt es durch die 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). Durch die exokrine Pankreasinsuffizienz 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, Vitamine oder Fette, nicht mehr adäquat aufgenommen. Die Folge sind Nährstoffmangel sowie Durchfall. Für eine Pankreassuffizienz reicht eine residuale CFTR-Funktion von 2 bis 3% aus. Eine Pankreasinsuffizienz ist somit ein deutliches Zeichen einer starken CFTR-Dysfunktion (71, 72). 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. (11). Das kann im Neugeborenenalter zum Mekoniumileus führen und im weiteren Leben oft rezidivierende Episoden des distalen intestinalen Obstruktionsyndroms zur Folge haben (11, 62, 73). Schon Kinder mit CF im Alter von 2 Jahren sind von Veränderungen der Darmflora und Entzündungen des Darmes betroffen (74).

Auf Dauer können sich durch die mangelhafte **Ernährungssituation** Untergewicht und bei Kindern Wachstums- und **Gedeihstörungen** entwickeln. Möglicherweise führt die Lungenerkrankung zu einem erhöhten Energieaufwand und zu einer Unterdrückung des Appetits, welcher in der Regel mit einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas und einer daraus resultierenden Malabsorption assoziiert ist (75). Die schon im Säuglingsalter manifestierte CF-assoziierte Pankreasinsuffizienz bzw. Verdauungsstörungen und die damit verbundene Maldigestion und Malabsorption führen ohne Ernährungsintervention bzw. Ersatz von Pankreasenzymen bei Kindern zu Wachstums- und Gedeihstörungen (1). Eine Gedeihstörung mit verringertem Body Mass Index als Folge mangelhafter Ernährung ist bei Kindern mit CF mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert und stellt zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Erwachsenen und Kindern mit CF dar (76).

Die pathophysiologischen Veränderungen zeigen sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit und setzen sich im Verlauf der Kindheit fort. Bereits intrauterin kann die pankreatogene Maldigestion zu einem Mekoniumileus (Darmverschluss) führen, welcher bei

etwa 15% der Neugeborenen mit CF auftritt und häufig mit einer Pankreasinsuffizienz assoziiert ist (11, 62). Bei 90,7% der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor (1). Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation oder anderen Mutationen der Klassen I bis III, sind aufgrund der besonders stark beeinträchtigten CFTR-Funktion mit >90% bereits im ersten Lebensjahr nahezu alle pankreasinsuffizient (9).

Im **Gallengangssystem der Leber** sind durch den Defekt im CFTR-Protein die Fließfähigkeit und der Elektrolytgehalt der Gallenflüssigkeit verändert, so dass es zur Obstruktion und Verstopfung der Gallengänge und zu einer Gallenstauung kommt und sich im weiteren Verlauf einer CF Gallensteine entwickeln; der Gallenstau in der Leber kann zur Entwicklung einer sogenannten biliären Leberzirrhose führen (64). Das betrifft ungefähr 10,5 bis 16,8% aller CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (1).

Die **Fortpflanzungsorgane** von Frauen und Männern sind ebenfalls von CF-Manifestationen betroffen. Bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen, da die Spermienpassage durch zähen Schleim erschwert ist (77). 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) (60).

Über das gesamte Patientenkollektiv hinweg betrachtet gibt es Hinweise, dass das klinische Bild der CF und der Krankheitsverlauf vor allem mit der CFTR-Aktivität und dem damit verbundenen Grad der Verringerung des Chloridionentransports korrelieren, dessen Ausmaß und Verlauf direkt anhand der Schweißchloridkonzentration gemessen werden kann (13, 39, 40, 78). 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 (67). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patientinnen und Patienten mit CF (9). In Deutschland lag gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen Mukoviszidose-Registers auf Basis der Daten von 2023 bei allen CF-Patientinnen und -Patienten das mittlere Überleben bei 66,8 Jahren (1). Die Lebenserwartung von in den Jahren 2021/2023 geborenen Personen in Deutschland beträgt bei Jungen 78,2 Jahre und bei Mädchen 83 Jahre (79). Dies verdeutlicht die trotz der Therapieerfolge noch immer verringerte Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit CF im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Die klinischen Symptome und die Schnelle des Progresses der CF sind abhängig vom Mutationstyp (61, 80). Hat eine CF-Patientin oder ein -Patient zwei verschiedene Mutationen auf den CFTR-Genen der beiden Chromosomen, ist also heterozygot, dann kommt es vorwiegend nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Neben den Mutationen im CFTR-Gen spielen jedoch auch weitere genetische sowie Umwelteinflüsse eine Rolle, die sich auf den Schweregrad der Krankheit auswirken können (18). Dabei korrelieren das klinische Bild und der Krankheitsverlauf mit dem Grad der Verringerung des Chloridionentransports (39,

78). Da das klinische Bild der Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr heterogen ist, können bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF keine allgemeinen Aussagen getroffen werden. Für die F508del-Mutation mit der weltweit höchsten Prävalenz hat sich z. B. das Vorliegen einer Homozygotie als einer der stärksten Risikofaktoren für den Abfall der Lungenfunktion (gemessen in FEV₁%) herausgestellt (81). Diese besonders schwer betroffenen Patientinnen und Patienten sind bereits in den ersten Lebensjahren zu >90% pankreasinsuffizient (80, 82). Die klinische Manifestation der Erkrankung beginnt bereits intrauterin. Außerdem weisen die Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation hohe Schweißchlorid-Konzentrationen weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L und eine schnelle Krankheitsprogression auf (11, 56, 80, 83-86). Klinisch leiden diese Patientinnen und Patienten unter einer schlechten körperlichen Entwicklung und rezidivierenden Atemwegsinfektionen; sie zeigen einen rapiden Abbau der Lungenfunktion, der sich im Schulkindalter sehr stark beschleunigt (80, 87). Auch Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, haben einen sehr schweren Verlauf, da in diesem Fall die F508del-Mutation im Vergleich zur MF-Mutation den geringeren CFTR-Funktionsdefekt aufweist.

Klinisches Bild bei Patientinnen und Patienten mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen

Definiert sind MF-Mutationen dadurch, dass aufgrund dieser Mutation kein CFTR-Protein gebildet wird (üblicherweise Klasse-I-Mutationen) bzw. dass das produzierte Protein nur eine minimale CFTR-Funktion aufweist, die *in vitro* nicht auf Ivacaftor, Tezacaftor oder die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor anspricht (88). Entsprechend der MF-Mutationsdefinition gehören die Teilnehmenden der Studie VX20-121-102 zu den Patientinnen und Patienten mit generell schwerem, rapide progredientem Krankheitsverlauf und in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion, evident auch durch die hohen Schweißchloridwerte weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L, einem besonders schweren klinischen Phänotyp (56, 89).

Eine Subgruppenanalyse aus dem britischen CF-Register, die Patienten mit homozygoter F508del-Mutation mit Patienten mit einer F508del Mutation und einer MF-Mutation vergleicht, zeigt, dass Patientinnen und Patienten mit F/MF-Mutation vermehrt an pulmonalen Exazerbationen leiden. So zeigt sich anhand der annualisierten Rate der pulmonalen Exazerbationen bei Patientinnen und Patienten mit F/MF-Mutation zur Baseline ein häufigeres Auftreten von pulmonalen Exazerbationen als bei Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (Mittelwert: 0,96 vs. 0,43) (90). Im Vergleich zur Gesamtpopulation der CF-Patientinnen und Patienten lag die durchschnittliche Anzahl von PEx im Jahr 2017 bei Jugendlichen und Erwachsenen mit F/MF-Mutation bei 0,8 bzw. 1,2, verglichen mit 0,7 in der gesamten CF-Population (91). Des Weiteren leiden Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation unter einer geringeren Lungenfunktion gemessen anhand des FEV₁%. Dabei hatten Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation zur Baseline ein

durchschnittliches FEV₁% von 84,26%, während Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation ein durchschnittliches FEV₁% von 88,63% erreichten (90).

Eine Untersuchung der Krankheitslast der Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation, basierend auf den Daten des US CFFPR 2017, zeigt zudem eindrucksvoll die Häufigkeit der Komorbiditäten von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren: Nahezu alle Patientinnen und Patienten mit F508del/MF-Mutation waren pankreasinsuffizient (>97%), über ein Viertel (26,5%) hatte zwei oder mehr pulmonale Exazerbationen im Berichtsjahr und fast ein Viertel (23,9%) litten unter Depressionen (91). Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (67). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patientinnen und Patienten mit CF (9). Die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit F508del/MF-Mutationen beträgt unter BSC laut einer Modellierung, welche zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht, 47 Jahre (92). Dies verdeutlicht die erheblich verringerte Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit F508del/MF-Mutationen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland (bei Jungen 78,2 Jahre und bei Mädchen 83 Jahre) (79).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im hier relevanten Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (93). Innerhalb des Anwendungsgebiets 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, 94). Abhängig von der jeweilig zugrundeliegenden Mutationskombination unterscheidet sich die CF im Ausmaß der CFTR-Funktion und in der Schnelle der Progredienz. So schreitet bei Patienten mit F508del/MF-Mutation die CF-Erkrankung aufgrund des fast vollständigen Fehlens der CFTR-Funktion schnell voran (80, 83-85, 89).

Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Symptome ist der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung mittels Schweißchloridtest für die Diagnosestellung eine unbedingte Voraussetzung (22). Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht dem in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Normbereich bzw. dem Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (24). Werte über 60 mmol/L sind für CF-Patientinnen und -Patienten bei der Diagnose charakteristisch, während Werte zwischen 30 und 59 mmol/L darauf hindeuten, dass CF möglich ist und weitere Tests erforderlich sind, um die Diagnose zu stellen (22).

Derzeitige Therapieoptionen

Symptomatische Therapien

Vor Einführung kausaler Therapien mit CFTR-Modulatoren 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 und das Verhindern der daraus resultierenden Gedeihstörungen aufgrund einer Pankreasinsuffizienz (95-97).

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der derzeit verfügbaren symptomatischen medikamentösen Therapien gemäß der Best Practice Leitlinien der European Cystic Fibrosis Society (98). Dornase alfa, inhaliertes Tobramycin sowie inhaliertes Aztreonam sind Beispiele der bisher für die Anwendung bei CF verfügbaren Wirkstoffe (99-102). Nur ein Teil 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
Anwendung mit spezifischer Zulassung für CF			
Antibiotika, akut oder dauerhaft inhaliert (96, 102)	Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tobramycin	ab einer Woche
		Aztreonam	ab 6 Jahren
		Colistin	keine Altersbeschränkung
DNase, inhaliert (102, 103)	Rekombinante humane Desoxyribonuklease I zur Reduktion der Schleimviskosität	Dornase alfa	ab 5 Jahren und FVC >40%
Pankreasenzyme (98)	Pankreasenzymersatztherapie (Lipase, Protease und Amylase) zur Unterstützung der Hydrolyse von Fetten, Stärke und Proteinen	Pankreatin, Pankreaslipase	keine Altersbeschränkung

Therapie	Wirkprinzip	Beispiele	Zulassungsstatus nach Alter
Hypertone Kochsalzlösung (1, 102, 104, 105)	Inhaliertes hypertones NaCl für eine verbesserte Befeuchtung der Oberflächen der Atemwege, rheologische Eigenschaften und Transportfähigkeit des Sputums	3-6%-iges NaCl	keine Altersbeschränkung
Anwendung ohne spezifische Zulassung für CF			
Bronchodilatoren (102, 106)	β2-adrenerge Rezeptoragonisten zur Relaxation glatter Muskulatur in den Atemwegen	Salbutamolsulfat	ab 4 Jahren
Nicht-steroidale Antiphlogistika (98, 102, 107)	Entzündungshemmer	Ibuprofen	Ab 6 Monaten/ab 7 kg Körpergewicht
Makrolidantibiotika (102, 108)	Antibiotika/Entzündungshemmer	Azithromycin	keine Altersbeschränkung/ab 15 kg Körpergewicht
Corticosteroide, inhaliert (105) ^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 (109, 110). Die hierzu angewendete medikamentöse Therapie sowie die diätetischen und physiotherapeutischen Maßnahmen nehmen täglich mehrere Stunden in Anspruch (20). Nicht nur bei Kindern und Jugendlichen, sondern insbesondere auch bei Eltern, die Kleinkinder mit CF betreuen, stellt die symptomatische Therapie einen erheblichen Eingriff in den Tagesablauf dar und führt zu hohem Stress (111, 112). So zeigen sich negative Auswirkungen sowohl im körperlichen als auch psychosozialen Bereich der CF-Patientinnen und -Patienten und deren Familien, nachgewiesen anhand verschiedener Patientenfragebögen (111, 112) sowie einer reduzierten Lebensqualität (113) aufgrund von respiratorischen Beschwerden und Symptomen, Gewichtsverlust und einer Zunahme der Behandlungskomplexität (114). Jedoch konnten seit der erstmaligen Beschreibung der CF vor mehr als 80 Jahren symptomatische Therapien bereits große Erfolge bei der Verbesserung der Lebenserwartung erzielen (115); 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 Patientinnen und 40 Jahre für Patienten geschätzt (116).

Wichtig für den Erfolg einer symptomatischen Therapie war und ist eine frühzeitige Diagnosestellung und eine möglichst genaue Einhaltung des Therapieplans. 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 (117-119). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und der Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu einer früheren Intervention (120, 121). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (122), 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 (119). So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (11, 123) 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. Die Vielzahl der notwendigen Therapien kann eine große Belastung und einen hohen zeitlichen Aufwand für die Betroffenen und ihre Familien darstellen.

Trotz des Beitrags, den symptomatische Therapien zur Behandlung der Krankheitsfolgen leisten, können dadurch die wichtigsten 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 33 bis 38,4 Jahre (aus den Registerberichten der USA (2), dem Vereinigten Königreich [United Kingdom, UK] (3) und Kanada (4)). Gemäß den aktuellen Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers betrug das mediane Sterbealter von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland im Jahr 2023 38,5 Jahre (1).

Heute geborene Kinder mit dem Gesamtspektrum aller CF-Mutationen haben ein prognostiziertes medianes Überleben von 56,1 bis 59,9 Jahren (aus den Registerberichten der USA (2), UK (3) und Kanada (4); jeweils 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 prognostizierte Überleben von CF-Patientinnen und -Patienten (über alle Mutationen im CFTR-Gen, bezogen auf 2019-2023) 66,8 Jahre (1).

Kausale Therapien mit CFTR-Modulatoren

Mit dem Markteintritt der 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 Wiederherstellung der CFTR-Proteinfunktion und somit der Adressierung der Ursache der Erkrankung, die in einer Verbesserung des Chloridionentransports durch die Zellmembran der Epithelien in der Lunge, dem Darm, den Pankreas- und Gallengängen resultiert. In der aktuellen Leitlinie der European Cystic Fibrosis Society aus dem Jahr 2023 wird die Therapie mit CFTR-Modulatoren daher für alle Patientengruppen, für die eine Zulassung vorliegt, empfohlen (124).

Ivacaftor

Ivacaftor ist der erste CFTR-Modulator, der in Deutschland zugelassen wurde und ist seit 2012 verfügbar. Als CFTR-Potentiator verbessert er die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine (125-127). Ivacaftor wird als Monotherapie zur Behandlung von Säuglingen ab 1 Monat mit einem Körpergewicht ab 3 kg sowie von Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, angewendet (127).

Die Ergebnisse einer registerbasierten Langzeitstudie zu Ivacaftor unter Realbedingungen (anhand Daten aus dem US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) und dem United Kingdom Cystic Fibrosis Registry [UK CF Registry]), die für die Jahre 2012 bis 2016 erhoben wurden und somit die Daten von bis zu fünf Jahren (USA) bzw. vier Jahren (UK) von Ivacaftor auf dem Markt widerspiegeln, 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 (128-130). 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 (131). Die Ergebnisse belegen auch den Nutzen von Ivacaftor für die Verringerung von pulmonalen Exazerbationen, wenn die Therapie früh im Leben eingeleitet wird (131). Unter Ivacaftor konnten zudem in Phase-III-Studien rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridkonzentration im Schweiß von CF-Patientinnen und -Patienten über verschiedene Mutations- und Altersgruppen hinweg gezeigt werden (132, 133). Des Weiteren zeigte sich bei Säuglingen ab 4 Monaten und bei Kleinkindern von 1 bis 2 Jahren eine starke Verbesserung der exokrinen Pankreasfunktion. Bei Säuglingen ab 1 Monat wurden Verbesserungen der Biomarker für die Pankreasfunktion und die Entzündung des Darms sowie bei den Wachstumsparametern beobachtet. Die Ergebnisse sprechen für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch einen frühzeitigen Therapieeinsatz (132-134).

Zweifach-Kombinationstherapien: Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

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, wie auch die Monotherapie mit Ivacaftor, direkt gegen die Ursache der Erkrankung (135, 136). Im Jahr 2023 wurde Lumacaftor/Ivacaftor auch für CF-Patientinnen und -Patienten ab 1 Jahr mit hF508del-Mutation zugelassen (136).

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 CF Registry 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 (137). 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 Schweißchloridkonzentration, 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 (138).

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 Restfunktionsmutation (residual function, RF-Mutation) im CFTR-Gen aufweisen (139). Durch die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) werden sowohl die Menge als auch die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports durch die Zellmembran der Epithelien der Lunge, des Darms, der Haut und der Pankreas- und Gallengänge, wodurch die Patientinnen und Patienten von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch symptomatische Therapien hinaus profitieren. Im Vergleich zu Lumacaftor wurden für Tezacaftor vorteilhaftere pharmakokinetische Parameter nachgewiesen, die auf eine verbesserte Verfügbarkeit in der Lunge hinweisen. Darüber hinaus führt Tezacaftor, im Gegensatz zu Lumacaftor, nicht zur Induktion von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen (140).

Tripel-Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Der neuste zugelassene 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 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 erstmals 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 (141).

Anhand von Registerdaten aus Deutschland, die zwischen 2020 und 2022 erhoben wurden, konnte kürzlich gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) das Überleben, die Lungentransplantationsrate, die Lungenfunktion, die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen und die Häufigkeit von Hospitalisierungen sowie die Prävalenz von bakteriellen Erregern im Versorgungsalltag nachhaltig verbessert. Im Vergleich zum Jahr 2019 (dem Jahr vor der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Deutschland) war die Sterblichkeitsrate in Deutschland um 84% niedriger. Ebenso war die Lungentransplantationsrate um 96% niedriger als im Jahr 2019 (142).

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 2021 um 177 weitere Mutationen erweitert (143). Seit dem 04.04.2025 ist die Tripel-Kombination in der EU zugelassen für CF-Patientinnen und -Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (141).

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) übertrifft im Versorgungsalltag die klinischen Vorteile, die mit früheren CFTR-Modulatoren bei dieser Patientenpopulation berichtet wurden. Dennoch gibt es trotz der hohen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Verbesserungspotenzial hinsichtlich der Wiederherstellung der CFTR-Funktion (144), welche durch die Reduktion der Schweißchloridkonzentration gemessen werden kann (145). Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Schweißchloridkonzentration und damit die Beeinträchtigung der CFTR-Funktion auch unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) weiterhin im diagnostischen Bereich verbleibt, mit 31% am höchsten (144).

Das Ziel ist, den Basisdefekt möglichst gut zu korrigieren, um CF-Patientinnen und -Patienten eine möglichst normale Lebenserwartung und Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei ist jedes Inkrement extrem wertvoll (146), um bei allen CF-Patientinnen und -Patienten, die für eine CFTR-Modulatortherapie infrage kommen, die bestmögliche CFTR-Funktion zu erreichen und die Langzeitfolgen einer CF-Erkrankung stärker zu mindern.. Eine optimale Korrektur der

CFTR-Dysfunktion lässt sich anhand einer Reduktion der Schweißchloridkonzentration auf den in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Normbereich bzw. das Niveau gesunder, asymptomatischer Genträger feststellen (Carrier Level: Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) (24, 147).

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor adressiert den therapeutischen Bedarf

Die neue Dreifachkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor kann im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die CFTR-Funktion bei vergleichbarem Sicherheitsprofil weiter verbessern (148, 149). Ziel der neuen Dreifachkombination mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ist es, bei einem hohen Anteil von CF-Patientinnen und -Patienten, die für eine CFTR-Modulator-Therapie in Frage kommen, eine normale CFTR-Funktion wie die der Allgemeinbevölkerung und von gesunden Genträgern (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) zu erreichen. Damit hat Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor das Potenzial, in der Langzeitbetrachtung die klinischen Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten stärker zu verbessern als unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Dabei ist hervorzuheben, dass weitere Mutationen im FRT *In-vitro*-Assay ein Ansprechen auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zeigen (davon sind 31 Mutationen publiziert (145)), für die kein Ansprechen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet bzw. bei denen der für ein Ansprechen definierte Schwellenwert nicht erreicht wurde. Dabei zeigten jedoch alle Mutationen, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprachen, auch Ansprechen auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (93, 141, 150). Somit stellt Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor einen stärkeren CFTR-Modulator dar als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Um ein klinisches Ansprechen sehr sicher voraussagen zu können, ist der Schwellenwert für ein Ansprechen im *In-vitro*-Assay jedoch konservativ gewählt. Dies bedeutet, dass in der klinischen Praxis auch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den betreffenden Mutationen zu einem Ansprechen führen kann, auch wenn dies *in vitro* aufgrund der konservativen Schwelle nicht beobachtet wurde (141).

Ein Beispiel stellt die Mutation R1066C dar. Für diese Mutation konnte – trotz des Nichtüberschreitens des Schwellenwertes im *In-vitro*-Assay für die zVT – im Rahmen des französischen Compassionate Use Programms (151) konsistent klinisches Ansprechen (Reduktion der Schweißchloridkonzentration, Verbesserung der Lungenfunktion) gezeigt werden. D-IVA/TEZ/VNZ zeigte hingegen – als stärkerer CFTR-Modulator – ein Ansprechen im *In-vitro*-Assay durch Überschreiten des Schwellenwertes. Gleichzeitig ist zu betonen, dass diese weiteren Mutationen, die im FRT *In-vitro*-Assay nur ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen, als Nicht-Klasse-I-Mutationen von der Zulassung für IVA/TEZ/VNZ abgedeckt sind, da beide CFTR-Modulatoren für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zugelassen sind (93, 141).

Vanzacaftor ist ein neuer, verbesserter CFTR-Korrektor. 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 Vanzacaftor und Tezacaftor zu einer Stabilisierung des CFTR-Proteins insgesamt, was die Vielzahl der durch diese Kombination stabilisierten Mutationen erklärt. Vanzacaftor verbessert nachweislich *in vitro* die Verarbeitung und den Transport des mutierten CFTR-Proteins in primären menschlichen bronchialen Epithelzellen (HBE) von Spendern mit hF508del-Mutation bzw. F508del/MF-Mutation (141, 145, 147). Ein Kennzeichen der CFTR-Korrektur ist eine Zunahme des reifen, glykosylierten CFTR-Proteins, das mit einem Immunoblot-Assay nachgewiesen wird. Vanzacaftor erhöhte die Expression des reifen CFTR-Proteins in HBE-Zellen von Spendern mit hF508del-Mutation bzw. F508del/MF-Mutation, was bestätigt, dass Vanzacaftor als CFTR-Korrektor wirkt. Des Weiteren führte Vanzacaftor in der Dreifachkombination mit Tezacaftor und Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu einer verbesserten CFTR-Funktion, gemessen mittels Schweißchloridkonzentration (145). Dies deutet darauf hin, dass Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor das Potenzial hat, die CFTR-Funktion bei CF-Patientinnen und -Patienten mit mindestens einem F508del-Allel oder einer auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ansprechenden Mutation noch stärker zu verbessern (141, 145, 147). Dabei ist zu erwähnen, dass für die stärkere Verbesserung der CFTR-Funktion durch Vanzacaftor im Vergleich zu Elexacaftor mit täglich 20 mg versus 200 mg lediglich 10% der Substanzmenge benötigt wird.

Deutivacaftor ist ein neuer CFTR-Potentiator (siehe Abbildung 3-3) und ein deuteriertes Isotop von Ivacaftor. *In-vitro*-Daten in primären HBE-Zellen deuten auf eine ähnliche Wirksamkeit von Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor hin. Auch in einer Phase-II-Studie (VX18-561-101) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden zu ähnlichen Effekten im FEV₁% führten, wie die einmal tägliche Behandlung mit 250 mg Deutivacaftor (147). Dagegen hat Deutivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor eine nachweislich geringere Clearance-Rate, eine höhere Exposition, höhere Plasmakonzentrationen nach 24 Stunden und eine längere Halbwertszeit (147, 152). Dies ermöglicht im Gegensatz zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die eine Morgen- und eine Abenddosis zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden erfordert (141), eine einmal tägliche Einnahme der neuen Wirkstoffkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Die Einmalgabe bedeutet für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Vereinfachung bzw. Flexibilisierung der Therapie (insbesondere wegen der jeweiligen Einnahme zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit). Dadurch wird die Behandlung für die Patientinnen und Patienten insbesondere für Kinder erleichtert und die Therapielast reduziert. Hiermit kann potenziell die Adhärenz verbessert werden. Außerdem vereinfacht sich für alle Patienten die Essensplanung, da die Einnahme mit einer fetthaltigen Mahlzeit aufgrund der Einmalgabe zu jeder Tageszeit möglich ist und nicht wie bei der zVT zwei fetthaltige Mahlzeiten im Abstand von 12 Stunden stattfinden müssen.

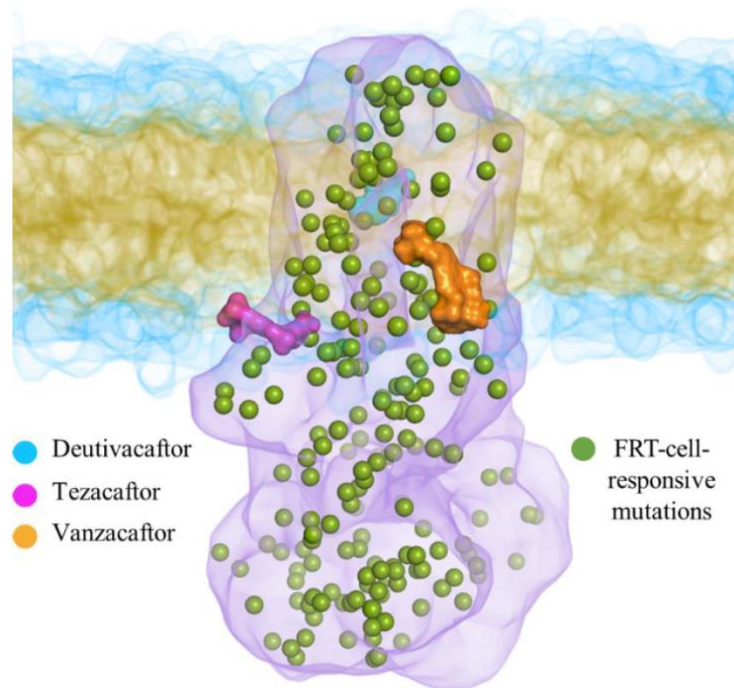


Abbildung 3-3: CFTR-Protein mit Darstellung der Bindungsstellen von Vanzacaftor (gelb), Tezacaftor (pink) und Deutivacaftor (blau) sowie der räumlichen Anordnung verschiedener CFTR-Mutationen, die auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ansprechen (grüne Kreise), basierend auf *In-vitro*-FRT-Daten

Quelle: CTD, Abschnitt 2.5 Clinical Overview (153)

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 waren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Studie VX20-121-102, F/MF-Mutationsgruppe) sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen exklusive F/MF-Genotyp (Studie VX20-121-103, non-(F/MF)-Mutationsgruppe) (145).

In der Studie VX20-121-102, in der die generell schwerer betroffenen Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe untersucht wurden (siehe Abschnitt 3.2.1), konnte mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 52 eine statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration erzielt werden (LS-Mittelwertdifferenz = -8,03 mmol/L; [95%-KI] = [-9,91; -6,14], $p < 0,0001$), was einen direkten Indikator für die Verbesserung der Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins darstellt (siehe Modul 4A) (6, 56, 145, 154). Auch die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration < 30 mmol/L zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (siehe Modul 4A).

Des Weiteren zeigte sich in der Studie VX20-121-102 unter der Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine beträchtliche Verringerung des Risikos des Auftretens einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen ($RR = 0,4929$; $[95\%-KI] = [0,2470; 0,9838]$; $p = 0,0448$). Zudem konnte unter der Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine beträchtliche Verringerung des Risikos für mit einer i.v. Antibiotikatherapie behandlungsbedürftige pulmonale Exazerbationen ($RR = 0,4038$; $[95\%-KI] = [0,2005; 0,8133]$; $p = 0,0111$) sowie ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandelungspflichtigen Exazerbation ($HR = 0,3854$ ($[95\%-KI] = [0,1857; 0,7997]$; $p = 0,0105$) innerhalb der F/MF-Mutationsgruppe erzielt werden (siehe Modul 4A).

Dieser Vorteil von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor hinsichtlich der Häufigkeit von mit i.v. Antibiotika behandelungspflichtiger pulmonaler Exazerbationen zeigte sich auch in der Analyse der notwendigen Begleittherapien: Während der Studie VX20-121-102 erhielten in der Gruppe, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurde, 6,93% der Patientinnen und Patienten eine i.v. Antibiotikatherapie und 17,82% mindestens zwei i.v. Antibiotikatherapien, während in der Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Gruppe nur 3,06% der Patientinnen und Patienten eine i.v. Antibiotikatherapie und 9,18% der Patientinnen und Patienten mindestens zwei i.v. Antibiotikatherapien benötigten. Damit war für die F/MF-Mutationsgruppe die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer i.v. Antibiotika-Begleittherapie unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) doppelt so hoch wie unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (siehe Modul 4A).

In der Studie VX20-121-103 zeigte sich bei Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (LS-Mittelwertdifferenz = $-2,77$ mmol/L; $[95\%-KI] = [-4,55; -0,98]$; $p = 0,0024$). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass alle CF-Patientinnen und -Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration) durch Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor profitieren können (siehe Modul 4A).

Wie die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigten auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, trotz der bereits hohen Baseline-Werte aufgrund der guten Vorbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), eine weitere statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration (LS-Mittelwert = $-8,65$; $[95\%-KI] = [-10,98; -6,32]$; $p\text{-Wert} < 0,0001$). Dabei wiesen 69 von 74 Patientinnen und Patienten (88,46%) nach 24-wöchiger Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine Schweißchloridkonzentration < 60 mmol/L und

38 der 74 Patientinnen und Patienten (48,72%) eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L auf (siehe Modul 4A). Somit konnten auch in dieser Altersgruppe alle CF-Patientinnen und -Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration) unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor profitieren. Bei den schwerer betroffenen Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation konnte hinsichtlich der Verringerung der Schweißchloridkonzentration ein numerisch noch größerer therapeutischer Effekt erzielt werden.

Außerdem zeigte die Analyse der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 mittels MMRM für die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten eine weitere numerische Verbesserung unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (LS-Mittelwert = -0,09 ([95%-KI] = [-0,19; 0,01]; $p = 0,0832$), obwohl der durchschnittliche $LCI_{2,5}$ durch die Vorbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bereits zu Baseline im Normalbereich von $\leq 7,5$ lag. Eine Analyse der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline einen $LCI_{2,5}$ im abnormen Bereich ($>7,5$) aufwiesen, ergab, dass 7 von 8 Patientinnen und Patienten, die sowohl einen Messwert zu Baseline als auch zu Woche 24 hatten, nach der 24-wöchigen Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eine Normalisierung des $LCI_{2,5}$ ($\leq 7,5$) erzielen konnten, was darauf hindeutet, dass Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor die durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen gekennzeichnete frühe Lungenerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose entwickelt, verbessern kann (siehe Modul 4A) (155, 156).

Die geringe Anzahl an 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, die pulmonale Exazerbationen erlitten (beobachtete Ereignisrate pro Jahr = 0,15), bestätigt das signifikant verringerte Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen unter der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (siehe Modul 4A).

Somit deckt die neue Dreifachkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor den bestehenden therapeutischen Bedarf als weitere, potentere Behandlungsoption für eine noch deutlichere Verbesserung der CFTR-Funktion, um bei möglichst vielen CF-Patientinnen und -Patienten die CFTR-Funktion in den Normbereich zu bringen und so potenziell in der Langzeitbetrachtung die klinischen Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten weiter zu verbessern.

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 (1). Das Register wurde bereits als valide Quelle in zahlreichen Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (157-160), Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (161, 162), Lumacaftor/Ivacaftor (163-165) und Ivacaftor (166-172) 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 (1).

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	2018²	2019³	2020⁴	2021⁵	2022⁶	2023⁷
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: (1, 173-178)							

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 vorliegenden Anwendungsgebiet und damit der Zielpopulation von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor 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 (179). Auch innerhalb Europas gibt es zum Teil sehr deutliche Abweichungen, wobei die Inzidenzen der zentraleuropäischen Länder 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 (180, 181). 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 (180, 181). 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
Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR- Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions- Mutation aufweisen	1.847	1.625 ^b
Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht- Klasse-I-Mutation im CFTR- Gen tragen exklusive F/MF- Genotyp	4.400	3.868 ^c
a: Die Angaben beziehen sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025, aufgerundet auf die nächsthöhere ganze Patientenzahl. b: Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp wurden in der Studie VX20-121-102 untersucht. c: Davon sind 3.384 Patientinnen und Patienten homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation und weisen eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation auf oder weisen mindestens eine von 161 anderen, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechenden CFTR-Mutationen und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf. Patientinnen und Patienten mit diesen Genotypen wurden in der Studie VX20-121-103 untersucht. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (182, Seite 4)		

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 ab 6 Jahren mit einer CF-Diagnose identifiziert und direkt gezählt werden, die zum Zeitpunkt der Registerauswertung (28.05.2025, 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 (183) bzw. CFSPID (CF-Screening Positive, Inconclusive Diagnosis) (184) wurden explizit aus der Zählung ausgeschlossen, da sie nicht von der Zulassung der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor 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 mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen müssen, um für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in Frage zu kommen, ergeben sich die weiteren Kriterien für die Zählung:

- a) Vorliegende Genotypisierung der Patientin bzw. des Patienten und
- b) Vorliegen mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation.

Das Mukoviszidose-Register übermittelte einen Ergebnisbericht an Vertex (185), in dem die vollständig anonymisierten, aggregierten Patientenzahlen entsprechend der Anforderung enthalten sind. Es wurden insgesamt 6.325 lebende Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2023 identifiziert, von denen 6.315 (99,84%) genotypisiert sind (185, Seite 1).

Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, wurde auf Basis des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Berichtsjahr 2023) die Gesamtanzahl von 1.760 Patientinnen und Patienten ermittelt (182, Seite 5, 185, Seite 3). Aufgrund der beschriebenen Ermittlung dieser konkreten aktuellen Patientenzahl wird keine Spanne zur Abschätzung einer evtl. Unsicherheit angegeben.

Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp wurde auf Basis des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Berichtsjahr 2023) die Gesamtanzahl von 4.168 Patientinnen und Patienten ermittelt (182, Seite 5, 185 Seite 4-5).

Patientinnen und Patienten mit weiteren sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, deren Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor noch nicht in klinischen Studien und/oder *In-vitro*-Untersuchungen gezeigt werden konnte, können trotzdem mit der Tripel-Kombination behandelt werden, wenn die behandelnde Ärztin oder der behandelte Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (93). Die Herleitung der Anzahl dieser Patientinnen und Patienten erfolgte auf Basis der Daten der aktuellen Registerauswertung (182, Seite 3). Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass ca. 5% der CF-Population kein CFTR-Protein bilden können (Patientinnen und Patienten mit zwei Klasse-I-Mutationen) und somit nicht innerhalb des Anwendungsgebiets liegen (5, 186, 187). Weiterhin konnte laut aktueller Registerauswertung bei ca. 0,4% der Patientinnen und Patienten trotz Genotypisierung keine Mutation im CFTR-Gen identifiziert werden (185 Seite 1). Somit verbleiben von den 6.315 lebenden und genotypisierten Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2023, 44 zusätzliche Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (182, Seite 3). Da Ärztinnen und Ärzte angehalten sind, einen Therapieversuch erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen und davon auszugehen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten auf die Therapie ansprechen, reduziert sich diese Anzahl (93). Laut der Auswertung des französischen Compassionate Use Programms (CUP) beträgt die Ansprechrate für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, aber keine F508del-Mutation bzw. keine der in der Fachinformation aufgeführten auf die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen, ca. 60% (151). Für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor kann aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus eine vergleichbare Ansprechrate angenommen werden: In *In-vitro*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass alle Mutationen, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprachen, auch Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigten (93). Somit ergeben sich 27 zusätzliche Patientinnen und Patienten in Deutschland, die nach einem Therapieversuch mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor behandelt werden können (182, Seite 3).

Insgesamt beträgt der Anteil aller Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets in Deutschland an der Gesamtpopulation der genotypisierten CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren laut der aktuellen Registerauswertung ca. 94% (182, Seite 1).

Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasst nach der aktuell verfügbaren Angabe 84.746.132 Einwohnerinnen und Einwohner (Stand 30.09.2024) (188). Die ebenfalls aktuelle Angabe der Zahl der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Einwohnerinnen und Einwohner (inklusive mitversicherter Angehöriger) beträgt 74.489.400 Versicherte (Jahresdurchschnitt 2024, Stand 26.03.2025) (189).

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) (189). 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 (87,90%) direkt auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, angewandt werden, um daraus den Anteil der CF-Patientinnen und -Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet und damit der Zielpopulation von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zu erhalten, der für den Bereich der GKV zu erwarten ist.

Basierend auf den Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers aus dem Berichtsjahr 2023 ergeben sich damit im vorliegenden Anwendungsgebiet maximal 5.236 Patientinnen und Patienten, die gesetzlich krankenversichert sind. Davon sind 1.548 Patientinnen und Patienten heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen und weisen auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation auf und entsprechen damit dem Genotyp, der in der Studie VX20-121-102 untersucht wurde. 3.688 Patientinnen und Patienten tragen mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen exklusive F/MF-Genotyp. Davon sind 3.226 Patientinnen und Patienten homozygot für die F508del-Mutation oder heterozygot für die F508del-Mutation und weisen eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation auf oder weisen mindestens eine von 161 anderen, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechenden CFTR-Mutationen und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf. Patientinnen und Patienten mit diesen Genotypen wurden in der Studie VX20-121-103 untersucht.

Der Rechenweg ist detailliert in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
1	Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (185 Seite 3).	1.760
2	Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (Genotypen, die in Studie VX20-121-103 untersucht wurden) (185 Seite 4).	3.670
3	Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation laut Fachinformation von D-IVA/TEZ/VNZ bzw. IVA/TEZ/VNZ im CFTR-Gen tragen (weitere Genotypen, die in <i>In-vitro</i> -Untersuchungen ansprachen und nicht in Studie VX20-121-102 oder VX20-121-103 untersucht wurden) (185 Seite 5).	498

Rechenschritt	Berechnung	Ergebnis
4	Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen, zusätzlich für einen Therapieversuch in Frage kommen und auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ansprechen (182, Seite 3)	27
5	Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (gesamt) (182, Seite 2)	4.195
6	Bevölkerungsstand Deutschland (letzte verfügbare Angabe 30.09.2024) (188)	84.746.132
7	Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (Jahresdurchschnitt 2024, Stand 26.03.2025) (189)	74.489.400
8	Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger an der Gesamtbevölkerung) (182, Seite 2)	87,90%
9	Anzahl GKV-versicherter CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (bei 87,90% GKV-Versicherten: $1.760 * 0,8790 = 1.548$) ^c (182, Seite 2)	1.548 ^{a, b}
10	Anzahl GKV-versicherter CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (bei 87,90% GKV-Versicherten: $4.195 * 0,8790 = 3.688$) ^c (182, Seite 2)	3.688 ^{a, d}
11	Anzahl GKV-versicherter CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (bei 87,90% GKV-Versicherten: $1.548 + 3.688 = 5.236$) ^c (182, Seite 2)	5.236 ^a
a: Auf die nächsthöhere ganze Patientenzahl aufgerundet b: Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp wurden in der Studie VX20-121-102 untersucht. c: Altersverteilung für Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte als identisch angenommen d: Davon sind 3.226 Patientinnen und Patienten homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation und weisen eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation auf oder weisen mindestens eine von 161 anderen, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechenden CFTR-Mutationen und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf. Patientinnen und Patienten mit diesen Genotypen wurden in der Studie VX20-121-103 untersucht. Alle Zahlen basieren auf den Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers aus dem Berichtsjahr 2023. Die Berechnungen der Patientenzahlen sind zur leichteren Nachvollziehbarkeit in einer Excel-Datei dargestellt (175). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (182, Seite 2, 185, 188, 189)		

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 für die CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, begrenzt möglich. Für diese Patientengruppe wurden zwei Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt, ein Verfahren für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Beschlussfassung im Jahr 2021 und ein Verfahren für Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit Beschlussfassung im Jahr 2022 (190, 191). Laut Beschluss des G-BA beträgt die Anzahl der 6- bis 11-jährigen GKV-Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp ca. 230 Patientinnen und Patienten (191). Die Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit F/MF-Genotyp wurde auf ca. 1.000 Patientinnen und Patienten geschätzt (190). Insgesamt ergibt das 1.230 gesetzlich krankenversicherte Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen. Hierbei ist zu beachten, dass die Zahl für die Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register aus den Berichtsjahr 2018 und die Zahl für die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten auf Daten aus dem Berichtsjahr 2020 basieren (192, 193), was die Differenz zu den aktuell vorliegenden Zahlen für das Berichtsjahr 2023 erklärt. Zudem konnten aufgrund der verbesserten Genotypisierung der CF-Patientinnen und Patienten in Deutschland (194) für viele Patientinnen und Patienten, für die in der Vergangenheit keine zweite Mutation neben der F508del-Mutation identifiziert werden konnte (Berichtsband 2018: 229 Patientinnen und Patienten, 3,6% (177); Berichtsband 2023: 49 Patientinnen und Patienten, 0,7% (1)) nun beide Mutationen identifiziert werden; wenn es sich bei der zweiten Mutation um eine MF-Mutation handelt, haben diese Patienten nun den Genotyp F/MF. Zudem sind mittlerweile mehr Mutationen im CFTR-Gen klassifiziert, wodurch sich die Anzahl der MF-Mutationen erhöhte, was ebenso zu einer Verschiebung von Patientinnen und Patienten aus der Gruppe F508del/nicht klassifizierte Mutation in die F/MF-Gruppe führte.

CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp, schließen auch Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation ein. Zur Anzahl an Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA vor. Diese Patientinnen und Patienten sind Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del Mutation (AWG A) bzw. inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation (AWG B), im CFTR-Gen aufweisen, welches am 01.05.2025 begonnen wurde.

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. Auch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose per 01.09.2016 (195, 196) 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.

Im Ergebnis der Analyse der Angaben für die Berichtsjahre 2017 bis 2023 des Deutschen Mukoviszidose-Registers (1, 173-178) 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 für die folgenden Jahre prognostiziert wurden (Tabelle 3-7).

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	2018²	2019³	2020⁴	2021⁵	2022⁶	2023⁷
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 ab 6 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (GKV-Anteil)	1.586	1.625	1.664	1.704	1.745	1.787	1.830
Geschätzte Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (GKV-Anteil)	3.777	3.868	3.961	4.057	4.155	4.255	4.358
Geschätzte Anzahl der CF-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation, gesamt (GKV-Anteil)	5.363	5.493	5.625	5.761	5.900	6.042	6.188
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 die nächsthöhere Patientenzahl). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 173-178, 182, Seite 4)							

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
Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del- Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Beträchtlich	1.625 ^b
Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I- Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp	Nicht quantifizierbar	3.868 ^c
a: Die Angabe bezieht sich auf die Hochrechnung für das Jahr 2025, aufgerundet auf die nächsthöhere Patientenzahl. b: Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp wurden in der Studie VX20-121-102 untersucht. c: Davon sind 3.384 Patientinnen und Patienten homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation und weisen eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation auf oder weisen mindestens eine von 161 anderen, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechenden CFTR-Mutationen und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen auf. Patientinnen und Patienten mit diesen Genotypen wurden in der Studie VX20-121-103 untersucht. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (182, Seite 4)			

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 ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, von einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor profitieren werden. Daher wird für das Jahr 2025 von 5.493 Patientinnen und Patienten im Bereich der GKV ausgegangen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (182, Seite 4).

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.

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. 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.

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 A).

Die Berechnungen zur Epidemiologie wurden in Excel durchgeführt (182).

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. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.

2. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Patient Registry Annual Data Report 2023. Verfügbar unter: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>. [Zugriff am: 20.12.2024].
3. UK Cystic Fibrosis Registry. 2022 Annual Data Report. Published December 2023. Version 3 2023. Verfügbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf. [Zugriff am: 27.05.2025].
4. Canadian Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report - The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/2022-Annual-Data-Report-WEB-AODA.pdf> [Zugriff am: 16.05.2024].
5. Rubin JL, Kreindler JL. Letter to the editor: A contemporary assessment of CFTR modulator use and eligibility. Journal of Cystic Fibrosis. 2023.
6. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
7. 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.
8. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Fermini B, Priest BT, editors. Ion Channels. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 91-120.
9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.
10. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annu Rev Med. 2007;58:157-70.
11. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. Albert RK, Spiro, S. G. & Jett, J. R. , editor. Philadelphia: Mosby 2008.
12. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. Nature. 1993;362(6416):160-4.
13. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, et al. CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. Gastroenterology. 2004;127(4):1085-95.
14. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017;181s:S4-S15.e1.
15. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. Respir Care. 2009;54(5):595-605.
16. Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB Statistics 2025. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. [Zugriff am: 08.05.2025].
17. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History 2025. Verfügbar unter: https://cftr2.org/mutations_history. [Zugriff am: 16.05.2025].
18. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration. 2000;67(2):117-33.
19. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. Int J Biochem Cell Biol. 2014;52:47-57.
20. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-31.
21. 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.

22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. Stand: 14.07.2023, Version 2. 2023.
23. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-9.
24. Çolak Y, Nordestgaard GB, Afzal S. Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population. *European Respiratory Journal*. 2020;56(3):2000558.
25. Vogelmeier C, Buhl R, Criée 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.
26. 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. Stand: 02.06.2016. 2016(06.06.2024).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor. Stand 15.11.2012. 2012(06.06.2024).
28. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):956-65.
29. Nagle S, Brody A, Woods J, Johnson K, Wang L, Marigowda G, et al. P254 Feasibility of ultrashort echo time (ute) mri to evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis (cf) homozygous for f508del. *Thorax*. 2017;72(Suppl 3):A221-A.
30. Brody A, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. S93 Effect of lumacaftor/ivacaftor on total, bronchiectasis, and air trapping computed tomography (ct) scores in children homozygous for f508del-cftr: exploratory imaging substudy. *Thorax*. 2017;72(Suppl 3):A57-A.
31. 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. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):858-67.
32. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Sommerburg O, Stahl M, Triphan SMF, Gehlen S, et al. [Magnetic resonance imaging of the lungs in cystic fibrosis]. *Radiologe*. 2020;60(9):813-22.
33. 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. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):518-27.
34. 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. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):721-7.
35. Kurz JM, Ramsey KA, Rodriguez R, Spycher B, Fischer Biner R, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;59(3).

36. McKone E, Ariti C, Jackson A, Zolin A, Carr SB, Rens J, et al. WS11.3 Cystic fibrosis survival and socioeconomic status across Europe. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16:S20.
37. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020;10:1662.
38. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7.
39. 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. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):139-47.
40. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone EF, et al. (P 694) Greater Reductions in Sweat Chloride with CFTR Modulator Use are Associated with Improved Clinical Outcomes. *North American Cystic Fibrosis Conference, Philadelphia 2022*.
41. 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. *J Pediatr*. 2009;155(5):623-8.e1.
42. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
43. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, 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.
44. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):147-57.
45. VanDevanter DR, Morris NJ, Konstan MW. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):372-9.
46. VanDevanter DR, Pasta DJ, Konstan MW. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(6):763-9.
47. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
48. 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.
49. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
50. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-64.
51. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary Exacerbations in Adults With Cystic Fibrosis: A Grown-up Issue in a Changing Cystic Fibrosis Landscape. *CHEST*. 2021;159(1):93-102.
52. Koch C, Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
53. Davies JC, Cunningham S, Alton EW, Innes JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63(2):96-7.

54. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):246-54.
55. Traeger N, Shi Q, Dozor AJ. Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):10-4.
56. 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. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580-6.
57. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.
58. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.* 1999;79(1 Suppl):S3-s22.
59. Staufer 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.
60. 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.
61. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):279-88.
62. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):265-70.
63. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29(2):138-42.
64. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(6):529-36.
65. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology.* 1999;30(5):1151-8.
66. 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. *Calcif Tissue Int.* 2009;86(1):1-7.
67. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.
68. Koivula FNM, McClenaghan NH, Harper AGS, Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia.* 2016;59(7):1350-5.
69. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2017;16:S70-S8.
70. O'Shea D, O'Connell J. Cystic fibrosis related diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):511.
71. Gaskin KJ, Durie PR, Lee L, Hill R, Forstner GG. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency. Delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. *Gastroenterology.* 1984;86(1):1-7.
72. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2017;16:S79-S86.
73. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2004;38(3):204-9.
74. 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.

75. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr. 2000;19(6):387-94.
76. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.
77. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. Endocrinology. 2008;149(6):2790-7.
78. Moran O, Zegarar-Moran O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. J Cyst Fibros. 2008;7(6):483-94.
79. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. 2024.
80. 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.
81. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol. 2015;50(8):763-70.
82. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. Qjm. 2009;102(11):793-8.
83. Johansen HK, Nir M, Høiby N, Koch C, Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. Lancet. 1991;337(8742):631-4.
84. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992;326(18):1187-91.
85. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1996;22(6):387-95.
86. McKone EF. International Encyclopedia of Public Health. HK H, editor: Oxford: Academic Press; 2008.
87. Hauber HP RD, Pforte A. . Cystische Fibrose. Reinhardt D GM, Kraemer R, Schöni M, editor2001.
88. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. ERJ Open Res. 2019;5(2).
89. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. Genet Med. 2016;18(4):333-40.
90. Vega-Hernandez G, Adams F, Wilfin A, Baxter CA, MacGregor G, Wöhling H, et al. EPS10.08 LONGITUDE: an observational study of the long-term effectiveness of ELX/TEZ/IVA in people with CF using data from the UK CF Registry 2014; preliminary results from the subgroup aged 6-11 years. Journal of Cystic Fibrosis. 2024;23:S65.
91. Sawicki GS, Van Brunt K, Booth J, Bailey E, Millar SJ, Konstan MW, et al. Disease burden in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation. J Cyst Fibros. 2022;21(1):96-103.
92. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio®. 2023.

93. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 06.2025. 2025.
94. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj*. 2007;335(7632):1255-9.
95. 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: 15.05.2024].
96. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
97. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. 2011;Second edition. December 2011.
98. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
99. 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. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
100. 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. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.
101. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-8.
102. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa. 2022.
103. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):Cd001127.
104. 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.
105. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. Stand: 06.03.2020. 2020.
106. Schwarz C. Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*. 2013;31(4):80-8.
107. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2008;14(6).
108. 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*. 2010;303(17):1707-15.
109. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2008;8(2):91-6.

110. 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. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(12):1167-72.
111. 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? *J Pediatr.* 2004;144(6):711-8.
112. 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.
113. 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. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):36-44.
114. 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.
115. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2022;42:3-8.
116. 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.
117. 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.
118. 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. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5.e1.
119. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *J Cyst Fibros.* 2023;22(3):395-401.
120. 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.
121. 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. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(7):648-55.
122. 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. *J Pediatr.* 2000;137(3):374-80.
123. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
124. 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. *J Cyst Fibros.* 2023;23(1):12-28.

125. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand: April. 2022.
126. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg/150 mg Filmtabletten. . 2022.
127. European Medicines Agency (EMA). Kalydeco: EPAR- Produktinformation. Stand: 16.09.2024. 2024.
128. 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.
129. 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. J Cyst Fibros. 2020;19(1):68-79.
130. 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.
131. 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.
132. 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. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):585-93.
133. 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.
134. 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. 2024;23(3):429-35.
135. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F508del CFTR mutation. Expert review of clinical pharmacology. 2017;10(10):1055-72.
136. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Orkambi® 75 mg/94 mg /- 100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel. . 2023.
137. 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.
138. 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.
139. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2023. 2023.

140. Van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, J, S., et al Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661 (Poster 217). Presented at the 30th , half Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, Florida, October 27-29. Pediatric Pulmonology, The 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. 2016;51(S45), 274.
141. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: 04/2025. 2025.
142. J.K. Bower C-YC, G. Sahota, A. Chin, N. Ahluwalia, H. Zheng, T.G. Weinstock, J. Ostrenga, N. Regenfuß, L. Naehrlich. WS01.04 Real-world outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF) treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) with up to three years of follow-up. Journal of Cystic Fibrosis. 2024;23S1 (2024) S1–S33.
143. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 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. 2023.
144. Zemanick ET, Emerman I, McCreary M, Mayer-Hamblett N, Warden MN, Odem-Davis K, et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2024.
145. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2025;13(3):256-71.
146. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690). Stand: 11.10.2021. 2021.
147. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(6):550-62.
148. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-102. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2024.
149. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-103. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. 2024.
150. Keating C, Yonker L, Vermeulen F, Prais D, Linnemann R, Trimble A, et al. (P120) Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor in adolescents and adults with cystic fibrosis: results from two randomized, active-controlled phase 3 trials. North American Cystic Fibrosis Conference 2024. 2024.

151. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset 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.
152. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Online Supplement- Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomized, doubleblind, controlled, phase 2 trials. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2023.
153. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor for Cystic Fibrosis. 2024.
154. Zemanick ET, Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Clancy JP, Odem-Davis K, et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros.* 2021;20(6):965-71.
155. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2025.
156. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis. North American Cystic Fibrosis Conference; 26 - 28 September 2024; Boston, MA, USA2024. p. 1.
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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: Vom 18. Februar 2021. 2021.
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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 18. Februar 2021. 2021.
159. 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.
160. 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)). Stand: 16. Mai 2024. 2024.

161. 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)). Stand: 20.02.2020 2020.
162. 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)). Stand: 20.02.2020 2020.
163. 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). Stand: 02.08.2018. 2018.
164. 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). Stand: 15.08.2019 2019.
165. 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. Stand 02.06.2016. 2016.
166. 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). Stand: 20. Februar 2020. 2020.
167. 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, 6 bis < 12 Monate). Stand: 04.06.2020. 2020.
168. 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). Stand: 20.02.2020. 2020.

169. 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). Stand: 20.02.2020. 2020.
170. 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)). Stand: 17.12.2020 2020.
171. 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). Stand: 20. Februar 2020. 2020.
172. 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). Stand: 20. Februar 2020. 2020.
173. Nährlich L BM, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022. 2023.
174. Nährlich L BM, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.
175. Nährlich L BM, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
176. Nährlich L BM, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
177. Nährlich L BM, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
178. Nährlich L BM, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
179. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Orkambi - International non-proprietary name: Lumacaftor / Ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000. 2015.
180. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008;7(5):450-3.
181. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S7-15.
182. Vertex Pharmaceuticals Germany GmbH. Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. 2025.
183. Nährlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Ahting S, Baumann I, J.Bend, et al. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. 2013.

184. 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. *J Cyst Fibros.* 2015;14(6):706-13.
185. STAT-UP Statistical Consulting & Data Science GmbH. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex - Patienten mit F508del-Mutation und anderen auf VNZ TC ansprechenden Mutationen. 2025 28.05.2025.
186. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/WS2551. 2025.
187. Cystic fibrosis trust. What are the causes of cystic fibrosis? 2025. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/what-is-cystic-fibrosis/what-causes-cystic-fibrosis>. [Zugriff am: 05.06.2025].
188. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 30.09.2024. 2024.
189. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Jahresdurchschnitt 2024). 2025.
190. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Stand: 18.02.2021. 2021.
191. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 MF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
192. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen - Modul 3A. 2022.
193. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen. 2021.
194. Ahting S, Nahrlich L, Held I, Henn C, Krill A, Landwehr K, et al. Every CFTR variant counts - Target-capture based next-generation-sequencing for molecular diagnosis in the German CF Registry. *J Cyst Fibros.* 2024;23(4):774-81.
195. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS). S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. Version 5.1. 2025.

196. 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.

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. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Körpergewicht <40 kg)	Oral: 1x täglich drei Filmtabletten Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor 50 mg/20 mg/ 4 mg	Kontinuierlich	365	365
	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Körpergewicht ≥40 kg)	Oral: 1x täglich zwei Filmtabletten Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor 125 mg/50 mg/ 10 mg	Kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Oral: 1x täglich zwei Filmtabletten Ivacaftor/Teza-caftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/ 100 mg morgens und 1x täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends	Kontinuierlich	365	365
	Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 6 - 11 Jahren, die mindestens	Oral: 1x täglich zwei Filmtabletten Ivacaftor/Teza-caftor/ Elexacaftor	Kontinuierlich	365	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Körpergewicht ≥ 30 kg)	75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x täglich eine Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends			
	Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 6 - 11 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Körpergewicht < 30 kg)	Oral: 1x täglich zwei Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg morgens und 1x täglich eine Filmtablette Ivacaftor 75 mg abends	Kontinuierlich	365	365
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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Behandlungsmodus von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Laut Fachinformation von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bestehen folgende Anwendungshinweise:

Die empfohlene Dosis für Patientinnen und Patienten in einem Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg beträgt täglich zwei Tabletten à 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor (Tagesgesamtdosis: 250 mg Deutivacaftor/100 mg Tezacaftor/ 20 mg Vanzacaftor). Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht < 40 kg beträgt die empfohlene Dosierung drei Tabletten à 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor (Tagesdosis: 150 mg Deutivacaftor/60 mg Tezacaftor/12 mg Vanzacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (1). Die Behandlungsstrategie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. Dennoch stellt die Behandlung mit

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor keine Heilung der CF dar und bedarf demnach der lebenslangen, dauerhaften Gabe des Präparats im beschriebenen Behandlungsregime.

Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor)

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

Die empfohlene Dosis für Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter beträgt täglich zwei Tabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 300 mg Ivacaftor/100 mg Tezacaftor/200 mg Elexacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (2).

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg beträgt täglich zwei Tabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 150 mg abends (Tagesgesamtdosis: 300 mg Ivacaftor/100 mg Tezacaftor/200 mg Elexacaftor). Für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht <30 kg beträgt die empfohlene Dosierung zwei Tabletten à 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor morgens und eine Tablette Ivacaftor à 75 mg abends (Tagesgesamtdosis: 150 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor). Die Behandlung erfolgt oral und kontinuierlich (2).

Die Behandlungsstrategie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist nicht symptomorientiert, sondern moduliert und verbessert primär die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanals. 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie um ein Arzneimittel-Regime handelt, wird für die korrekte Darstellung des Verbrauchs und der Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Abschnitt 3.3 in den folgenden Tabellen „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)“ als zVT ausgewiesen.

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 (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	365	Körpergewicht ≥40 kg: Täglich 2x Filmtabletten Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor 125 mg/ 50 mg/10 mg = 0,25 g/0,1 g/0,02 g pro Tag	Deutivacaftor: 0,25 g * 365 = 91,25 g Tezacaftor: 0,1 g * 365 = 36,50 g Vanzacaftor: 0,02 g * 365 = 7,30 g
			Körpergewicht <40 kg: Täglich 3x Filmtabletten Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor 50 mg/ 20 mg/4 mg = 0,15 g/0,06 g/0,012 g pro Tag	Deutivacaftor: 0,15 g * 365 = 54,75 g Tezacaftor: 0,06 g * 365 = 21,90 g Vanzacaftor: 0,012 g * 365 = 4,38 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	365	Ab 12 Jahre: Täglich 2x Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,3 g/0,1 g/0,2 g pro Tag	Ivacaftor: 0,3 g * 365 = 109,50 g Tezacaftor: 0,1 g * 365 = 36,50 g Elexacaftor: 0,2 g * 365 = 73,00 g
			6 bis <12 Jahre und ≥30 kg: Täglich 2x	Ivacaftor: 0,3 g * 365 = 109,50 g Tezacaftor:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg morgens und 1x Filmtablette Ivacaftor 150 mg abends = 0,3 g/0,1 g/0,2 g pro Tag	0,1 g * 365 = 36,50 g Elexacaftor: 0,2 g * 365 = 73,00 g
			6 bis <12 Jahre und <30 kg: Täglich 2x Filmtabletten Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg morgens und 1x Filmtablette Ivacaftor 75 mg abends = 0,15 g/0,05 g/0,1 g pro Tag	Ivacaftor: 0,15 g * 365 = 54,75 g Tezacaftor: 0,05 g * 365 = 18,25 g Elexacaftor: 0,1 g * 365 = 36,50 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 Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 (z.B. 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		
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	<u>Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor:</u> 15.980,61 € (56 Filmtabletten à 125 mg Deutivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor)	<u>Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor:</u> 15.066,78 € (1,77 € ^a ; 912,06 € ^b)
	<u>Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor:</u> 15.980,61 € (84 Filmtabletten à 50 mg Deutivacaftor/ 20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor)	<u>Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor:</u> 15.066,78 € (1,77 € ^a ; 912,06 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.132,01 € (56 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.552,19 € (1,77 € ^a ; 578,05 € ^b)
	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 10.132,01 € (56 Filmtabletten à 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor)	<u>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:</u> 9.552,19 € (1,77 € ^a ; 578,05 € ^b)
	<u>Ivacaftor (150 mg):</u> 5.859,02 € (28 Filmtabletten à 150 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (150 mg):</u> 5.523,24 € (1,77 € ^a ; 334,01 € ^b)
	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.859,02 € (28 Filmtabletten à 75 mg Ivacaftor)	<u>Ivacaftor (75 mg):</u> 5.523,24 € (1,77 € ^a ; 334,01 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. 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
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 01.08.2025		

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

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Der Apothekenabgabepreis für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) beträgt für die Wirkstärken 125 mg/50 mg/10 mg (56 Filmtabletten), angewendet bei Patientinnen und Patienten in einem Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und 50 mg/20 mg/4 mg (84 Filmtabletten), angewendet bei Patientinnen und Patienten in einem Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht < 40 kg 15.980,61 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 912,06 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Alyftrek® in Höhe von 15.066,78 €.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (Kaftrio®) beträgt für die Wirkstärken 37,5 mg/25 mg/50 mg und 75 mg/50 mg/100 mg (jeweils 56 Filmtabletten) 10.132,01 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 578,05 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kaftrio® in Höhe von 9.552,19 €.

Der Apothekenabgabepreis für Ivacaftor (Kalydeco®) beträgt für die Wirkstärken 75 mg und 150 mg (jeweils 28 Filmtabletten) 5.859,02 €. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt 1,77 € pro Packung und der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (7% des Herstellerabgabepreises) beläuft sich auf 334,01 € pro Packung. Somit ergeben sich Kosten für die GKV für eine Packung Kalydeco® in Höhe von 5.523,24 €.

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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-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 Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entnommen (1, 2). Für die 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 zusätzliche 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-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 €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor 196.406,24 €	-	-	196.406,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (+Ivacaftor)	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor 124.519,62 € Ivacaftor 71.999,38 €	-	-	196.519,00 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnung nach (3)					

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die GKV für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowie die Kosten der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen. Bei den Berechnungen der

Jahrestherapiekosten wurde jeweils 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 stehen einem Teil der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit zystischer Fibrose neben Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor abhängig von ihrer Mutationskombination weitere kausal wirksame Arzneimittel zur Verfügung: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor Monotherapie. Es ist davon auszugehen, dass neu eingestellte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation direkt nach der Diagnosestellung auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eingestellt werden oder Patientinnen und Patienten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor Monotherapie auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor langfristig umgestellt werden. Die Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird vornehmlich im ambulanten Versorgungsbereich erwartet.

Kontraindikationen bestehen bei der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor nur bei der Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe (1). Eine Quantifizierung dieser Patientengruppen ist nicht möglich.

In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105 traten während der Behandlungsphase Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor über die gesamte Behandlungsdauer von 24 (VX21-121-105) bzw. 52 Wochen (VX20-121-102 und VX20-121-103) lediglich bei 1,3% (VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1) bzw. 2,0% (VX20-121-102) und 4,9% (VX20-121-103) der Patientinnen und Patienten auf (4-6).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den ersten Jahren nach Zulassung ist von einem sukzessiven Anstieg des Versorgungsanteils auszugehen. Nicht alle in Frage kommenden Patientinnen und Patienten werden unmittelbar auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eingestellt. Weiterhin verringert sich der Versorgungsanteil durch einige zu erwartende Therapieabbrüche sowie durch eine grundsätzlich nicht zu erwartende 100%-ige Compliance-Rate. 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 0 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: 01.08.2025) entnommen. Angaben zur Dosierung wurden aus den jeweiligen Fachinformationen herangezogen (1, 2). 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 0 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 (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 06.2025. 2025.
2. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: 04/2025. 2025.
3. Vertex Pharmaceuticals Germany GmbH. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2025.
4. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-102. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2024.
5. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-103. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. 2024.
6. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Clinical Study Report. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. Final analysis for subjects 6 through 11 years of age (Cohorts A1 and B1). Version 1.0. 2024.

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 Alyftrek (1).

4.1 Anwendungsgebiete

Alyftrek-Tabletten werden angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) 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

Alyftrek darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des CF-Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer CFTR-Mutation, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten anspricht, (mithilfe einer Genotypisierungsmethode) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). Alyftrek 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 CF-Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 4 aufgeführt sind und die auf die Behandlung ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn der Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies schließt CF-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).

Dosierung

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).

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollten entsprechend den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3-16 behandelt werden.

Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Tagesdosis (einmal täglich)
≥ 6 Jahre	<40 kg	Drei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor
	≥40 kg	Zwei Tabletten mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor

Jede Dosis sollte auf einmal zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden, und zwar einmal täglich zu etwa der gleichen Tageszeit (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Dosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme am nächsten Tag nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Wenn seit der versäumten Dosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis auslassen und die Einnahme am nächsten Tag nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

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 oder 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
≥ 6 Jahre	< 40 kg	Zwei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor jeden zweiten Tag	Zwei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor einmal wöchentlich
	≥ 40 kg	Eine Tablette mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor jeden zweiten Tag	Eine Tablette mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor einmal wöchentlich

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

*Eingeschränkte Leberfunktion*Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)

Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Die Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)

Die Anwendung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und der Nutzen der Behandlung das Risiko übersteigt. Im Falle einer Behandlung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)

Alyftrek sollte nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei CF-Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. 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 D-IVA/TEZ/VNZ bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor. D-IVA/TEZ/VNZ darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, weil Studien mit Tezacaftor an juvenilen Ratten sicherheitsrelevante Befunde ergeben haben (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Patienten mit CF sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen.

Die Tabletten sind 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 Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung 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

Erhöhte Transaminasenwerte und Leberschädigung

Bei Patienten mit und ohne vorbestehender Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium, die ein Arzneimittel mit Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor einnehmen, welches denselben Wirkstoff (Tezacaftor) und einen ähnlichen Wirkstoff (Ivacaftor) enthielt wie Alyftrek, wurde über Fälle von Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung berichtet. Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen CF-Patienten beobachtet, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren die Transaminasenanstiege manchmal von gleichzeitigen Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Bei allen CF-Patienten werden Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei CF-Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen.

Falls ein Patient klinische Zeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberschädigung hindeuten (z. B. Gelbsucht und/oder dunkler Urin, unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Anorexie), ist die Behandlung zu unterbrechen, und es muss umgehend eine Bestimmung der Transaminasenwerte und des Gesamtbilirubins im Serum durchgeführt werden. Bei ALT- oder AST-Werten $>5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN, upper limit of normal) oder ALT- bzw. AST-Werten $>3 \times$ ULN und Bilirubin $>2 \times$ ULN ist die Behandlung zu unterbrechen. Die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC). Patienten, die die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, müssen engmaschig überwacht werden.

Bei CF-Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (wie z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) ist D-IVA/TEZ/VNZ mit Vorsicht anzuwenden und nur, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Im Falle einer Behandlung müssen diese Patienten nach Behandlungsbeginn engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Patienten, die ein Arzneimittel mit Tezacaftor oder Ivacaftor wegen unerwünschter Wirkungen absetzen oder die Einnahme vorübergehend unterbrechen

Es liegen keine Sicherheitsdaten für D-IVA/TEZ/VNZ von Patienten vor, die eine Behandlung mit einem Arzneimittel, das Tezacaftor oder Ivacaftor enthielt, zuvor wegen unerwünschter Wirkungen abbrechen oder unterbrechen. Bei diesen Patienten sind vor der Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ Nutzen und Risiken der Behandlung gegeneinander abzuwägen. Wenn D-IVA/TEZ/VNZ bei diesen Patienten angewendet wird, müssen sie in einem klinisch angemessenen Rahmen engmaschig überwacht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei CF-Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Falle einer Behandlung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Depressionen und andere psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen und Angstzustände vor. Bei Patienten, die ein Arzneimittel mit Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor einnahmen, das einen gleichen (Tezacaftor) und einen ähnlichen (Ivacaftor) Wirkstoff enthält wie Alyftrek, liegen Berichte über Verhaltensveränderungen und Schlaflosigkeit vor.

In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken, Schlafstörungen oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten müssen und sie sind anzuweisen, bei Auftreten solcher Symptome ihren Arzt zu verständigen (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen mit D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-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 das 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 Behandlung zu rechnen.

Klinische Studien mit einem direkten Vergleich von D-IVA/TEZ/VNZ mit TEZ/IVA oder IVA

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

Patienten nach Organtransplantation

D-IVA/TEZ/VNZ wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Im Falle einer Behandlung siehe Abschnitt 4.5 der SmPC für Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva.

Hautausschläge

Die Häufigkeit von Hautausschlägen war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei CF-Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 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 D-IVA/TEZ/VNZ war keine ausreichende Zahl von CF-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 TEZ/IVA in Kombination mit IVA und IVA-Monotherapie (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der SmPC).

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

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

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von VNZ, TEZ und D-IVA erhöht. Daher muss die Dosis reduziert werden, wenn es gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der SmPC).

Katarakte

Bei CF-Patienten unter 18 Jahren 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. Da D-IVA ein deuteriertes Isotopolog von IVA ist, werden bei CF-Patienten unter 18 Jahren, die eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ beginnen, 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 Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von D-IVA/TEZ/VNZ******CYP3A-Induktoren***

VNZ, TEZ und D-IVA sind Substrate von CYP3A. VNZ und D-IVA sind sensitive Substrate von CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ führen. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beispiele für mäßige oder starke CYP3A-Induktoren sind:

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

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, stieg die AUC von VNZ um das 10,5-Fache an, die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache und die AUC von D-IVA um das 11,1-Fache. Die Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ sollte reduziert werden, wenn sie gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 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 mäßigen CYP3A-Inhibitoren die AUC von VNZ um das etwa 2,4- bis 3,9-Fache, die AUC von TEZ um das 2,1-Fache und die AUC von D-IVA um das 2,9- bis 4,8-Fache erhöhen könnte. Die Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ ist zu reduzieren, wenn sie gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der SmPC).

Beispiele für mäßige CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin
- Verapamil

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

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und Ciprofloxacin wurde nicht untersucht. Ciprofloxacin hatte jedoch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von TEZ oder IVA und es ist auch kein klinisch relevanter Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von VNZ oder D-IVA zu erwarten. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von VNZ, TEZ und D-IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

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

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und P-Glycoprotein (P-gp)-Substraten wurde nicht untersucht. Allerdings erhöhte die gleichzeitige Anwendung von TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache. Die Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ 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 P-gp-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

Ausgehend von *In-vitro*-Daten haben VNZ, TEZ und D-IVA ein geringes Potenzial für eine Hemmung von OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen. D-IVA hat *in vitro* ein vergleichbares Hemmpotenzial bei OATP1B1 wie IVA. Die gleichzeitige Anwendung von TEZ/IVA mit Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Pitavastatin.

Substrate des Brustkrebsresistenzproteins (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

VNZ und D-IVA sind Inhibitoren des BCRP *in vitro*. Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ mit BCRP-Substraten kann die Bioverfügbarkeit dieser Substrate erhöhen. Dazu liegen jedoch noch keine klinischen Untersuchungen vor. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist daher Vorsicht geboten und eine adäquate Überwachung ist erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und oralen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. TEZ in Kombination mit IVA und IVA allein wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Norethindron untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. *In vitro* haben VNZ, TEZ und D-IVA nur ein geringes Potenzial für eine Induktion oder Inhibition von CYP3A. Es ist nicht zu erwarten, dass D-IVA/TEZ/VNZ einen Einfluss auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva hat.

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 D-IVA/TEZ/VNZ 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 soll eine Anwendung von Alyftrek während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass TEZ in die Muttermilch übergeht und im Plasma von gestillten Neugeborenen/Säuglingen behandelter Mütter nachgewiesen wurde. VNZ wird in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden. Die Wirkung von D-IVA wurde nicht untersucht, jedoch zeigen begrenzte Daten, dass IVA beim Menschen in die Muttermilch übergeht und im Plasma von gestillten Neugeborenen/Säuglingen behandelter Mütter nachgewiesen wurde.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Alyftrek verzichtet werden soll/die Behandlung mit Alyftrek 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 VNZ, TEZ und D-IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Wirkungen von D-IVA auf die Fertilität wurden nicht an Raten untersucht. Jedoch zeigte IVA eine Wirkung auf die Fertilität von weiblichen und männlichen Ratten. VNZ und TEZ hatten keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC).

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

D-IVA/TEZ/VNZ hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei CF-Patienten unter der Behandlung mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA sowie unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen oder 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)](VX24-121-107): Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei der Behandlung von zystischer Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im <i>CFTR</i> -Gen (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>) aufweisen, einschließlich Patienten mit zwei Nicht F508del-Mutationen (z. B. <i>N1303K</i> , nicht-kanonischen Spleißmutationen und durch FRT-Daten unterstützte Mutationen) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine nichtinterventionelle Prüfung auf der Grundlage von Daten aus einem Patientenregister nach einem vereinbarten Protokoll durchführen und die Ergebnisse dieser Prüfung vorlegen.	Abschlussbericht der Prüfung Dezember 2030

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 3-18. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU-Risk-Management-Plan für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor entnommen (2).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Lebertoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßige 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 Alyftrek handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Wichtige potenzielle Risiken	
Katarakt	Hinweise zur Anwendung und routinemäßige 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 Alyftrek handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Fehlende Information	
Einnahme durch Schwangere oder Stillende	Hinweise zur Anwendung und routinemäßige 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 Alyftrek handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Langzeitverträglichkeit	Bei Alyftrek handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Mäßige bis schwere Lebererkrankungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der SmPC bzw. in den Abschnitten 2 und 3 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Alyftrek handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Einnahme durch Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der SmPC bzw. in den Abschnitten 1 und 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Alyftrek 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 Alyftrek® (deutsch) (1)
- Dem EU-Risk-Management-Plan zu Alyftrek® (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 (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 06.2025. 2025.
2. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. EU Risk Management Plan for ALYFTREK (vanzacaftor in combination with tezacaftor and deutivacaftor). Version 1.0. 2025.

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 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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)
Dosierung und Art der Anwendung			
1.	Genotypisierung	Wenn der Genotyp des CF-Patienten nicht bekannt ist, <u>sollte</u> das Vorliegen von mindestens einer CFTR-Mutation, die gemäß klinischen und/oder <i>In-vitro</i> -Daten anspricht, (mithilfe einer Genotypisierungsmethode) bestätigt werden. (S. 2, Abschnitt 4.2 der SmPC).	ja
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
2.	Kontrolle der Transaminasewerte	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	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)
		häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). (S. 3, Abschnitt 4.2 der SmPC) Bei allen CF-Patienten werden Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich <u>empfohlen</u>. Bei CF-Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen. (S. 5, Abschnitt 4.4 der SmPC) Falls ein Patient klinische Zeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberschädigung hindeuten (z. B. Gelbsucht und/oder dunkler Urin, unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Anorexie), <u>ist</u> die Behandlung zu unterbrechen, und es <u>muss</u> umgehend eine Bestimmung der Transaminasenwerte und des Gesamtbilirubins im Serum durchgeführt werden. Bei ALT- oder AST-Werten $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs [ULN, <i>upper limit of normal</i>] oder ALT- bzw. AST-Werten $> 3 \times$ ULN und Bilirubin $> 2 \times$ ULN <u>ist</u> die Behandlung zu unterbrechen. Die Laborwerte <u>sind</u> engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Patienten, die die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, <u>müssen</u> engmaschig überwacht werden. (S. 5, Abschnitt 4.4 der SmPC) Bei CF-Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (wie z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) ist D-	

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)
		IVA/TEZ/VNZ mit Vorsicht anzuwenden und nur, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Im Falle einer Behandlung müssen diese Patienten nach Behandlungsbeginn engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). (S. 5, Abschnitt 4.4 der SmPC)	
3.	Augenuntersuchung	Da D-IVA ein deuteriertes Isotopolog von IVA ist, werden bei CF-Patienten unter 18 Jahren, die eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ beginnen, vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen <u>empfohlen</u> . (S. 7, Abschnitt 4.4 der SmPC)	nein
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen			
4.	Überprüfung des INR-Wertes	D-IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ mit Warfarin eine Überwachung der INR (International Normalized Ratio) <u>empfohlen</u> . (S. 8, Abschnitt 4.5 der SmPC)	nein
5.	Überprüfung der Bioverfügbarkeit	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten 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. VNZ und D-IVA sind Inhibitoren des BCRP <i>in vitro</i> . Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ mit BCRP-Substraten kann die Bioverfügbarkeit dieser Substrate erhöhen. Dazu liegen jedoch noch keine klinischen Untersuchungen vor. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist daher Vorsicht geboten und eine adäquate Überwachung <u>ist</u> erforderlich. (S. 8 und 9, Abschnitt 4.5 der SmPC)	nein
Überdosierung			
6.	Überprüfung der Vitalparameter	Bei einer Überdosierung mit Alyftrek steht kein spezifisches Antidot zur	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)
		Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (S. 12, Abschnitt 4.9 der SmPC)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 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/Q3 (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 Patientengruppen.

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 (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 06.2025. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2025. 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 3-20 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 3-20: 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	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
1	VX20-121-102	ClinicalTrials.gov: NCT05033080 (1) EU-CTR: 2021-000712-31 (2) ICTRP: NCT05033080 (3)	Abgeschlossen	–	ja	Table 14.1.2.2 (4)	398	58
2	VX20-121-103	ClinicalTrials.gov: NCT05076149 (5) EU-CTR: 2021-000694-85 (6) ICTRP: EUCR2021-000694-85-NO (7) EUCR2021-000694-85-SE (8) NCT05076149 (9)	Abgeschlossen	–	ja	Table 14.1.2.2 (10)	573	52
3	VX21-121-105	ClinicalTrials.gov: NCT05422222 (11) EU-CTR: 2021-	Laufend ^b	– ^b	ja	Table 14.1.2.1b1 (14)	78	8

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
		005930-40 (12) ICTRP: NCT05422 222 (13)						
4	VX18- 121-101	ClinicalTria ls.gov: NCT03912 233 (15) EU-CTR: 2018- 002496-18 (16) ICTRP: NCT03912 233 (17)	Abge- schlos- sen	–	ja	Table 121.10 1 (18)	86	19
5	VX18- 561-101	Clinicaltrial s.gov: NCT03911 713 (19) EU-CTR: 2018- 003970-28 (20) ICTRP: NCT03911 713 (21)	Abge- schlos- sen	–	ja	Table 561.10 1 (18)	77	7
6	VX17- 121-001	Clinicaltrial s.gov: NCT03768 089 (22) EU-CTR: 2018- 000126-55 (23) ICTRP: EUCTR201 8-000126- 55-NL (24)	Abge- schlos- sen	–	ja	Table 121.00 1 (18)	116	0
7	VX21- 121-008	Clinicaltrial s.gov: NCT05437 120 (25)	Abge- schlos- sen	–	ja	Table 121.00 8 (18)	24	0

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
8	VX22- 121-009	Clinicaltrial s.gov: NCT05535 959(26)	Abge- schlos- sen	–	ja	Table 121.00 9 (18)	16	0
9	VX22- 121-013	Clinicaltrial s.gov: NCT05867 147 (27)	Abge- schlos- sen	–	ja	Table 121.01 3 (18)	56	0
Gesamt							1.424	144
In Prozent (%)								10,11%
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b Die Studie VX21-121-105 ist eine Multi-Kohorten-Studien. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen die Daten aus Teil B, Kohorte 1 vor, bei welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei Kindern mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren untersucht wird. Für diese Kohorte ist die Rekrutierung abgeschlossen.								

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.

1. Incorporated VP. A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080>. [Zugriff am: 14.05.2025].
2. Incorporated VP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) - 2021-000712-31 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31. [Zugriff am: 14.05.2025].
3. Incorporated VP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) - NCT05033080 - ICTRP 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080>. [Zugriff am: 14.05.2025].

4. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-102. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2024.
5. Incorporated VP. A Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation 27.10.2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149>. [Zugriff am: 14.05.2025].
6. Incorporated VP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation - 2021-000694-85 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85. [Zugriff am: 14.05.2025].
7. Incorporated VP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation - EUCTR2021-000694-85-NO - ICTRP 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-NO>. [Zugriff am: 14.05.2025].
8. Incorporated VP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation - EUCTR2021-000694-85-SE - ICTRP 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-SE>. [Zugriff am: 14.05.2025].
9. Incorporated VP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation - NCT05076149 - ICTRP 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05076149>. [Zugriff am: 14.05.2025].
10. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-103. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. 2024.

11. Incorporated VP. Evaluation of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Participants 1 Through 11 Years of Age 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05422222>. [Zugriff am: 14.05.2025].
12. Incorporated VP. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age_EU-CTR 2022. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005930-40. [Zugriff am: 14.05.2025].
13. Incorporated VP. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age - NCT05422222 - ICTRP 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05422222>. [Zugriff am: 14.05.2025].
14. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Clinical Study Report. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. Final analysis for subjects 6 through 11 years of age (Cohorts A1 and B1). Version 1.0. 2024.
15. Incorporated VP. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. 30.04.2019.
16. Incorporated VP. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis - 2018-002496-18.
17. Incorporated VP. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. 2019.
18. Vertex Pharmaceuticals Inc. SAS-Auszüge zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen im Verhältnis zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen. 2025.
19. Incorporated VP. A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. 17.04.2019.
20. Incorporated VP. A Phase 2, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis - 2018-003970-28.
21. Incorporated VP. A Phase 2, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis - NCT03911713 - ICTRP. 2019.
22. Incorporated VP. Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. 20.03.2018.
23. Incorporated VP. A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis - 2018-000126-55.
24. Incorporated VP. A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. 2018.
25. Incorporated VP. Pharmacokinetics and Safety Assessment of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Participants With Moderate Hepatic Impairment. 22.07.2022.
26. Incorporated VP. A Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor. 15.09.2022.

27. Incorporated VP. An Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Vanzacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Participants. 26.04.2023.