

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht- Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page below the title.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G25-24

Version: 1.0

Stand: 22.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2117

DOI: 10.60584/G25-24

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.07.2025

Interne Projektnummer

G25-24

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-24>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Zystische Fibrose, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, ≥ 6 Jahre); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-24>.

Schlagwörter

Deutivacaftor, Tezacaftor, Vanzacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Deutivacaftor, Tezacaftor, Vanzacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Min Ripoll
- Stefan Kobza
- Betül Özdemir-Basat
- Anja Schwalm
- Yvonne Zens

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	8
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	9
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	10
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	10
3.2.1 Behandlungsdauer.....	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten	11
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	12
3.2.7 Versorgungsanteile.....	13
3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	13
4 Literatur	14
Anhang A Listen der Mutationen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zwischenschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb des Schritts 2.....	7
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr.....	12
Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A	16
Tabelle 5: Liste der 39 Mutationen der Gruppe B Teil 1.....	22
Tabelle 6: Liste der 161 Mutationen der Gruppe B Teil 2.....	22
Tabelle 7: Liste der 389 Mutationen der Gruppe C.....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CF	Cystic Fibrosis (zystische Fibrose)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

1.2 Verlauf des Projekts

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die folgenden Angaben zu bewerten:

- Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)
- Kosten der Therapie für die GKV
- Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V

Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2025 übermittelt.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der G-BA.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose (CF) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

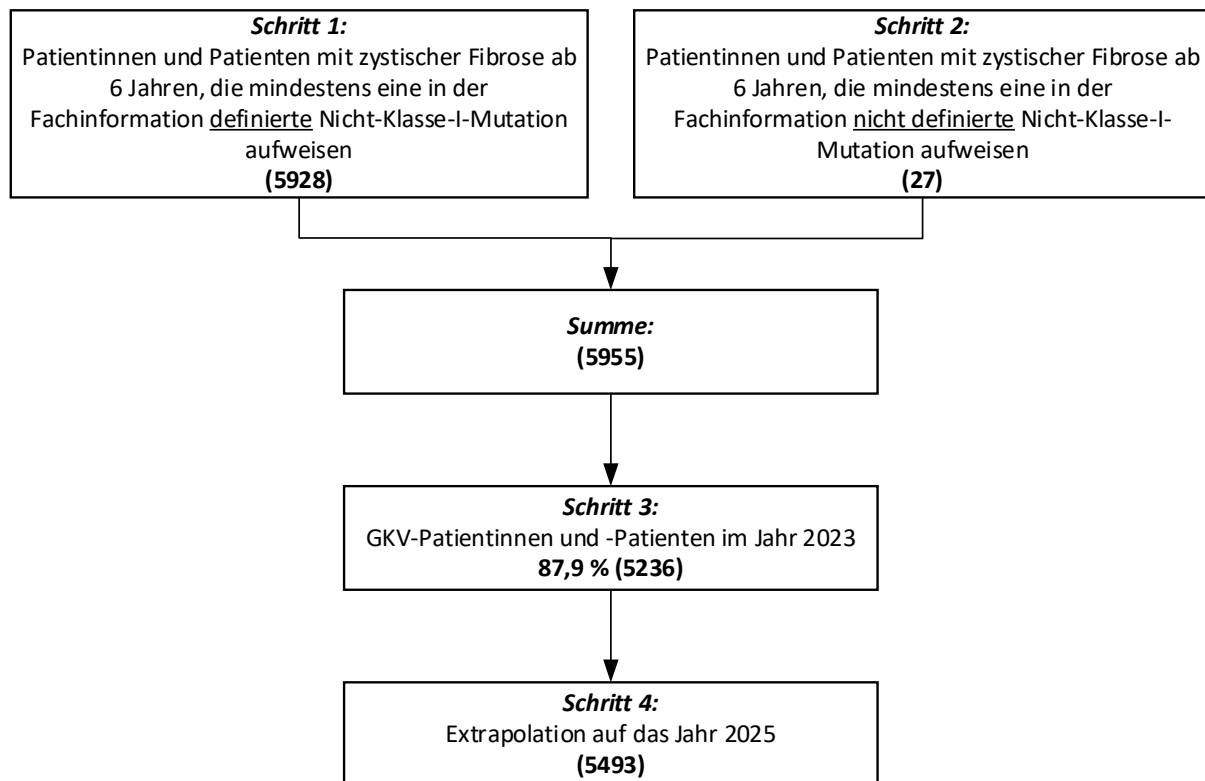
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor angewendet zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

In Tabelle 4 der Fachinformation [1] sind diejenigen Mutationen angegeben, die in das Anwendungsgebiet aufgenommen wurden. Gemäß Fachinformation gibt es nur wenige CF-Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 4 der Fachinformation aufgeführt sind und die auf die Behandlung ansprechen könnten. Bei solchen Patientinnen und Patienten kann die Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn die Ärztin bzw. der Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und die Patientin bzw. der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies schließt CF-Patientinnen und -Patienten mit 2 Klasse-I(Null)-Mutationen aus, da bei diesen Patientinnen und Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist [1].

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Abbildung 1).



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens eine in der Fachinformation definierte Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Bericht vom 28.05.2025, Berichtsjahr 2023) [2] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 6325 lebende Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 6 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023 identifiziert wurden. Davon war eine Anzahl von 6315 (99,84 %) genotypisiert. Basierend auf dem Ergebnisbericht [2] ermittelt der pU Patientenzahlen nach den von ihm angefragten Mutationsgruppen und berücksichtigt hierfür die Auszählungsergebnisse der Mutationsgruppen A, B und C (siehe Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 in Anhang A).

- In der Gruppe A wurden Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation auf dem einen Allel und einer Minimalfunktionsmutation auf dem 2. Allel gezählt (siehe Tabelle 4² [3]).

² Gemäß Bericht [2] wurden 1100 Mutationen abgefragt. Nicht für alle von ihnen liegt eine Legacy-Bezeichnung vor, sodass in Tabelle 4 lediglich diejenigen 922 Mutationen aufgelistet sind, für die eine Legacy-Bezeichnung vorliegt [3].

- In der Gruppe B wurden Patientinnen und Patienten gezählt, die folgende Genotypen aufweisen:
 - F508del homozygot oder F508del auf dem einen Allel + Gating- oder Restfunktionsmutation auf dem 2. Allel (39 Mutationen, siehe Tabelle 5 [3]) oder
 - keine F508del-Mutation, aber mindestens 1 der 161 Mutationen aus Tabelle 6 [3]
- In der Gruppe C wurden Patientinnen und Patienten gezählt, die folgende Genotypen aufweisen:
 - F508del auf dem einen Allel + auf dem 2. Allel eine unbekannte Mutation oder eine Mutation, die weder als Gating-, Restfunktions- noch Minimalfunktionsmutation klassifiziert ist, oder
 - keine F508del-Mutation, aber mindestens 1 der 389 Mutationen aus Tabelle 7 [3]

Es wiesen 1760 Patientinnen und Patienten eine Mutation der Gruppe A auf, 3670 Patientinnen und Patienten eine Mutation der Gruppe B und 498 Patientinnen und Patienten eine Mutation der Gruppe C. Die Auswertung folgte dabei einer hierarchischen Zählung, sodass jede Person nur 1-mal in die Analyse einging.

Die Patientenzahlen aus den Gruppen A, B und C ergeben summiert eine Anzahl von 5928 Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens eine in der Fachinformation nicht definierte Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen

Gemäß Fachinformation [1] kann bei wenigen Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 4 der Fachinformation aufgeführt sind, die Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 3.1.1). Der pU ermittelt die entsprechende Anzahl über mehrere Zwischenschritte (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zwischenschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb des Schritts 2

Schritt	Vorgehen des pU	abgezogene Patientenzahl ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
2a	lebende genotypisierte Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 6 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023	-	6315
2b	Patientinnen und Patienten mit 2 Klasse-I-Mutationen [4-6]	316	5999 ^b
2c	Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Genotypisierung keine Mutation identifiziert wird [2]	27	5972 ^b
2d	Patientenzahl im Schritt 1	5928	44
2e	Patientinnen und Patienten, die bei Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ein Ansprechen zeigen [1,7]	Anteil 60 %	27
a. sofern nicht anders angegeben b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ausgehend von den über die Abfrage des Deutschen Mukoviszidose-Registers identifizierten 6315 lebenden genotypisierten Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 6 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023 grenzt der pU die Zielpopulation unter Berücksichtigung diverser Patientengruppen (siehe Zwischenschritte 2b bis 2d in Tabelle 1) zunächst auf diejenigen mit weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen ein, die für eine Behandlung infrage kommen könnten, jedoch bisher nicht in der Fachinformation [1] genannt sind. Er ermittelt so eine Anzahl von 44 Patientinnen und Patienten. Im letzten Schritt (siehe Zwischenschritt 2e in Tabelle 1) geht der pU davon aus, dass 60 % dieser Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zeigen und bezieht sich hierbei zunächst auf eine Auswertung des französischen Compassionate Use Programme, das sich auf eine andere Wirkstoffkombination mit ähnlichem Anwendungsgebiet bezieht [7]. Im Rahmen dieses Programms wurde der Zugang zu der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor auf Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose im Alter von 6 Jahren und älter ausgeweitet, die keine F508del-Variante aufwiesen. Ausgenommen waren Menschen mit 2 Varianten, die zuvor als nicht ansprechend eingestuft wurden. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an den 47 französischen Mukoviszidose-Zentren erhielten eine 4- bis 6-wöchige Gabe von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor, und das Ansprechen wurde von einem zentralisierten Ausschuss anhand der Entwicklung der klinischen Daten, der Lungenfunktion und der Chloridkonzentration im Schweiß bestimmt. Das 1. Compassionate-Programm wurde am 19. Mai 2022 gestartet; bis zum 08. März 2024 wurden 516 Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose für die Aufnahme in dieses Programm ermittelt. Der pU überträgt die Ergebnisse dieser Auswertung auf die zu bewertende Wirkstoffkombination und begründet dies mit In-vitro-Untersuchungen im Zuge der Zulassung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, die ein ähnliches Ansprechen von Mutationen wie das

der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gezeigt haben [1]. Somit berechnet der pU eine Anzahl von 27 Patientinnen und Patienten mit weiteren sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die in einem Therapieversuch mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor ein Ansprechen zeigen.

In Summe berechnet der pU eine Anzahl von 5955 (= 5928 + 27) Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 3: GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,9 % [8,9] berechnet der pU eine Anzahl von 5236 GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023.

Schritt 4: Extrapolation auf das Jahr 2025

Um die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vom Jahr 2023 auf das Jahr 2025 zu extrapolieren, nimmt der pU eine lineare Regression vor. Diese basiert auf den Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2023 im Deutschen Mukoviszidose-Register [10-16].

Hieraus leitet der pU eine jährliche Steigerung der Zahl der insgesamt im Register erfassten Betroffenen um etwa 172 ab (2,4 % Steigung bzw. 128,5 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend). Bezogen auf das Jahr 2025 gibt der pU somit eine Anzahl von 5493 (= 5236 + 128,5 + 128,5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU errechnete Anzahl von 5493 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens eine in der Fachinformation definierte Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen

Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [2]. Für das Berichtsjahr 2023 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 7181 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [10]. Maßgeblich wäre stattdessen, auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum

31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (N = 8042) verwendet [17]. Zwar liegt im Berichtsband 2023 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist bereits in Verfahren aus dem Jahr 2020 [18] gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) von einer Anzahl von bis zu 8000 und inzwischen mehr als 8000 [19] Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland auszugehen. Eine aktuelle Analyse von Routinedaten aus dem Jahr 2019 weist ebenfalls eine Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten aus [20]. Somit bleibt durch das Vorgehen des pU ein Teil der Patientinnen und Patienten unberücksichtigt.

Demgegenüber lässt sich die Mehrheit der Mutationen der Gruppe A nicht in Tabelle 4 der Fachinformation [1] wiederfinden. Aufgrund dieser Diskrepanz hat der pU potenziell Patientinnen und Patienten in Schritt 1 erfasst, die nicht Teil der Zielpopulation sind. Deren Anzahl ist jedoch ohne zusätzliche Angaben zu den Fallzahlen je Mutation unbekannt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens eine in der Fachinformation nicht definierte Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen

Im Schritt 2b verweist der pU zwar auf die Quellen [4-6], in denen jedoch nicht beschrieben wird, wie der jeweilige Anteilswert ermittelt wurde.

Nachgeordnet ist zudem anzumerken, dass die vom pU im Zwischenschritt 2e getätigte Annahme hinsichtlich einer Responderrate von 60 % (siehe Abschnitt 3.1.2.1) anhand der zur Verfügung gestellten Quelle [7] nicht nachvollzogen werden kann. Zudem kann gemäß der Fachinformation [1] die Anwendung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei den Patientinnen und Patienten ohne aufgelistete Mutation in Erwägung gezogen werden, wenn die Ärztin bzw. der Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und die Patientin bzw. der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Somit ist die Operationalisierung des pU durch eine Responderrate fraglich.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Für die Jahre 2026 bis 2030 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register erfassten Betroffenen um etwa 2,4 %. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2023 im Deutschen Mukoviszidose-Register [10-16] ermittelt hat.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	5493	<p>Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Deutschen Mukoviszidose-Register, wobei ohne diese Einschränkung von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist, und ▪ die potenzielle Erfassung von Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht zwingend vom Anwendungsgebiet umfasst sind.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Zusätzlich zu den Kosten für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gibt der pU Kosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) an. Diese Wirkstoffkombination sieht der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Da für das vorliegende Verfahren jedoch keine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert ist, werden die zugehörigen Angaben des pU nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [1].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [1].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor betragen laut den Angaben des pU 196 406,24 € pro Patientin bzw. Patient. Die angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	196 406,24	0	0	196 406,24	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor. Er geht davon aus, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor eingestellt oder Patientinnen und Patienten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Ivacaftor langfristig umgestellt werden. Der pU geht außerdem auf die in der Fachinformation [1] benannte Kontraindikation ein und erläutert, dass hierfür („Überempfindlichkeit gegen die aktiven Substanzen oder deren Trägerstoffe“) keine Benennung von Zahlen möglich ist. Laut pU erfolgt die Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor überwiegend ambulant.

3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 10,11 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. VERTEX. Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten, Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten [online]. 2025 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Stat-Up Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex - Patienten mit F508del-Mutation und anderen auf VNZ TC ansprechenden Mutationen. 2025.
3. Vertex. Detailinformation zur Registeranfrage Vertex VNZ_TEZ_D_IVA 09 April 2025 Update 07 Mai 2025; nachgereichte Excel-Datei [unveröffentlicht]. 2025.
4. Cystic Fibrosis Trust. What are the causes of cystic fibrosis? [online]. 2025 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/what-is-cystic-fibrosis/what-causes-cystic-fibrosis>.
5. European Medicines Agency. Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/WS2551. 2025.
6. Rubin JL, Kreindler JL. Letter to the editor: A contemporary assessment of CFTR modulator use and eligibility. J Cyst Fibros 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.02.014>.
7. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E 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. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00208-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00208-x).
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Jahresdurchschnitt 2024) [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#>.
10. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.
11. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
12. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.

13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
14. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
15. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.
16. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022. 2023.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
19. Mukoviszidose e. V. Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose (CF)? [online]. 2025 [Zugriff: 21.08.2025]. URL: <https://www.muko.info/mukoviszidose/ueber-die-erkrankung>.
20. Naehrlich L, Gallowitz C, Burkhardt M et al. The Prevalence of Cystic Fibrosis-a Comparison of Patient Registry Data and Billing Data Within the German Statutory Health Insurance System. Dtsch Arztebl Int 2024; 121(21): 712-713. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0126>.

Anhang A Listen der Mutationen

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrseitige Tabelle)

1078delT	1119delA	1138insG	1154insTC
1161delC	1213delT	1248+1G->A	1249-1G->A
124del23bp	1259insA	1288insTA	1341+1G->A
1343delG	1461ins4	1471delA	1497delGG
1525-1G->A	1525-2A->G	1548delG	1609delCA
1677delTA	1717-1G->A	1717-8G->A	1782delA
1811+1.6kbA->G	1811+1643G->T	1811+1G->C	1812-1G->A
1824delA	182delT	1833delT	185+1G->T
1898+1G->A	1898+1G->C	1924del7	2043delG
2055del9->A	2105- 2117del13insAGAAA	2143delT	2183AA->G
2184delA	2184insA	2307insA	2347delG
2372del8	2585delT	2594delGT	2622+1G->A
2711delT	2721del11	2732insA	2790-1G->C
2869insG	2896insAG	2942insT	2957delT
296+1G->A	296+1G->T	2991del32	3007delG
3028delA	306delTAGA	306insA	3120+1G->A
3120G->A	3121-1G->A	3121-2A->G	3121- 977_3499+248del2515, CFTRdele17a,17b
3171delC	3171insC	3271delGG	3349insT
3500-2A->G	3600+2insT	365-366insT	3659delC
3667ins4	3737delA	3791delC	3821delT
3850-1G->A	3876delA	3905insT	394delTT
4005+1G->A	4010del4	4016insT	4022insT
4040delA	405+1G->A	405+3A->C	406-1G->A
4209TGTT->AA	4279insA	4326delTC	4374+1G->T
442delA	444delA	457TAT->G	541delC
574delA	602del14	621+1G->T	663delT
711+1G->T	711+5G->A	712-1G->T	849delG
852del22	935delA	991del5	A46D
A559T	A561E	C276X	C524X
CFTR50kdel	CFTRdele1	CFTRdele11	CFTRdele13,14a
CFTRdele14b-17b	CFTRdele16-17b	CFTRdele17a-18	CFTRdele19
CFTRdele19-21	CFTRdele2	CFTRdele2-4	CFTRdele2,3
CFTRdele21	CFTRdele22-24	CFTRdele22,23	CFTRdele3-10,14b-16
CFTRdele4-11	CFTRdele4-7	CFTRdup6b-10	E1104X
E1371X	E193X	E585X	E60X

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrseitige Tabelle)

E822X	E92X	G27X	G330X
G542X	G550X	G673X	G85E
G970R	I507del	K710X	L1065P
L1077P	L1254X	L218X	L467P
L732X	L88X	M1101K	N1303K
Q1042X	Q1313X	Q1330X	Q1382X
Q1411X	Q220X	Q290X	Q2X
Q39X	Q414X	Q493X	Q525X
Q552X	Q685X	Q715X	Q890X
Q98X	R1066C	R1102X	R1158X
R1162X	R347P	R553X	R560S
R560T	R709X	R75X	R764X
R785X	R792X	R851X	S1196X
S1255X	S434X	S466X	S489X
S4X	S912X	V520F	W1089X
W1098X	W1145X	W1204X	W1282X
W19X	W216X	W401X	W496X
W57X	W846X	W882X	Y1092X
Y122X	Y275X	Y569D	Y849X
1451del5	1524+1G->A	1716+1G>A	2118del4
2819_2823del5	297-1G>A	3199del6	3499+1G>A
4015delA	406-2A->G	908delT	CFTRdele1-9
CFTRdele16-18	CFTRdup4-8	E664X	Q1238X
Q1281X	R810X	S1206X	G1061R
L165S	Y563N	V456A	H609R
D513G	V456F	I502T	I506T
W1098R	W57G	H139R	M1T
G480C	W57R	H199R	Q1100P
Y563D	A613T	G149R	H1085R
I506S	R516G	3141del9	E474K
I1005R	W361R	C524R	H1085P
M1101R	Q452P	W1098C	Y161D
Y569C	G27R	G463V	S13F
T604I	G628R	L927P	M1V
Y913C	P99L	Q30X	296+2T->C
675del4	977insA	1429del7	1504delG
1802delC	1811+1G->A	1898+1G->T	2075delA
2185insC	Q720X	2556insAT	3132delTG
CFTRdele18	4005+2T->C	4168delCTAAGCC	4218insT

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrsseitige Tabelle)

4259del5	Q1412X	4374+1G->A	4382delA
4428insGA	1002-2A>G	1006_1007delGA	1078delA
1154_1155insTC	1155insTC	1156dupTA	1157insTA
1215delG	1248+1G->C	1248insATCAA	1249-27delTA
124del23	1288insA	1307delCACTTCT	1341+1G->T
1342-2A->C	1366delG	1367del5	1393-1G>T
1454insAGAT	1460delAT	1469delT	1516dupA
1543_1555delTATAGTAC AG	1550delG	1556delT	1576insT
1597_1601delTCATT	1601delT	1717-2A->G	1753delG
1766+2T->A	1766+2T>A	1774delCT	1807delG
1811+1643G>T	1835delT	183delC	1898+2T->C
1924_1930del7	1924del17	1942del17	1970delG
1978delA	2025dupA	2033delTC	2053insTA
2055del9insA	2105_2177del13insAGAA A	2105del13insAGAAA	2108delA
2132delAC	2144delT	2184_2185insA	2184dupA
2185insA	2290del16	2335delA	2337delA
2341delC	2349dupT	2357dupA	2429delG
2472_2478del	2481insT	2489_2490insA	2491-1G->C
2516delC	2554dupT	2556_2557insAT	2603delT
2619+2T>C	2622+1G->T	2634insT	263delTT
2686dupT	2723delTT	2742T->G	2745_2746delGT
2752-2A>G	2777insTG	2787del16	2822delT
2839delA	284delA	2908+1G>A	2909_2924dup16
2949del5	2954delT	297-2A->G	2993delT
2998+1G->A	300delA	3012delT	3015_3018dupGTCA
3029delC	3032T->G	3040+1G->A	3041delG
307dupA	307insA	3139+1G>C	3154delG
317insC	3210+1G->A	3231_3232delGT	3271delG
3272-1G->A	3293delA	3397delC	3422del16
3468+1G>A	3499+1G->T	3500-1G>A	3500-2A->T
3516del5	3556insAGTA	3622insT	365insT
366insC	3788delC	3808delG	3856delC
3859delC	3859G->T	3940delG	3944delGT
3960-3961delA	40_44delAAACT	4028delG	406-2A->C
4080delTGTTinsAA	4089ins4	4095+1G->T	4165delGT
4177delG	4209delTGTTinsAA	4225G>T	4243-2A->G
435insA	4374+2T>C	4375-2A->G	441del1A

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrseitige Tabelle)

450delG	498delG	51delC	521+1G>T
53+2T->C	551_555delTTTCC	557delT	581_582delGA
604_605delTG	621+1G->A	622-1G->A	630delG
63delT	654del5	681delC	708delT
710_711+5del7	749delT	764delT	771-1G->T
840delT	870-2A>C	875+1G->C	875delGA
896delT	937_938delTC	982delA	991_995delAACTT
CFTRdele24	CFTRdele10	CFTRdele11-18	CFTRdele11-24
CFTRdele12	CFTRdele14a	CFTRdele15	CFTRdele16-20
CFTRdele16,17	CFTRdele17-18	CFTRdele17a-17b	CFTRdele17a-17b-18
CFTRdele17b	CFTRdele18-20	CFTRdele19,20	CFTRdele2,3,10
CFTRdele20	CFTRdele22	CFTRdele22-26	CFTRdele25-27
CFTRdele25,26	CFTRdele3	CFTRdele4-10	CFTRdele4-8,12
CFTRdele4-8,12-21	CFTRdele5,6	CFTRdele6b	CFTRdele6b-10
CFTRdele7	CFTRdele7-11	CFTRdele8-10	CFTRdele8,9
CFTRdup1-6b	CFTRdup14a-19	CFTRdup16-18	CFTRdup16-22
CFTRdup19	CFTRdup25-27	CFTRdup7-11	CFTRdup8-10
E1266X	E1308X	E1401X	E379X
E402X	E504X	E514X	E56X
G1003X	G103X	G194X	G646X
K381X	K68X	K978X	L1120X
L1258X	L1353X	L568X	L719X
Q1352X	Q1476X	Q179X	Q207X
Q270X	Q372X	Q781X	Q799X
Q996X	R25X	R289X	S1248X
S1455X	S962X	W1063X	W1316X
W277X	W356X	W679X	Y1182X
Y1381X	Y304X	Y362X	Y38X
Y517X	Y563X	Y577X	1001+4A->C+993delCTTAA
1013delAA	1058delC	1112delT	1150delA
1161insG	1185delTC	1199delG	1221delCT
1283delA	1291delTT	1294del7	1309delG
1342-1G->C	1367delC	1429del7bp	1540del10
1565delCA	1571delG	1601delTC	1612delTT
1660delG	1706del17	1716+1G->T	1716+2T->C
1742delAC	1749insTA	174delA	175delC
175insT	1787delA	1806delA	1813insC
1845delAG/1846delGA	1870delG	1874insT	1918delGC

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrseitige Tabelle)

1932delG	2003del8	2051delTT	2113delA
211delG	2141insA	2183delAA	2193ins4
2215insG	2289-2295del7bpinsGT	237insA	2380_2387del
2406delCC	2409delC	241delAT	2423delG
2456delAC	2493ins8	2512delG	2522insC
2566insT	2622+2T->C	2623-2A->G	2634delT
2640delT	2694delT	2734G->AT	2747delC
2751+2T->A	2752-1G->C	2752-1G->T	2766del8
2790-1G->T	2790-2A->G	2819del4bpins13bp	2907delTT
2909delT	2948AT->C	295ins8	296+1G->C
296+2T->A	296+2T->G	3040+2T->C	3041-1G->A
3056delGA	3079delTT	3100insA	3121-2A->T
3126del4	3130delA	3173delAC	3200_3204delTAGTG
3238delA	3271+1G->A	3271+1G>T	3320ins5
3359delCT	3396delC	3419delT	3423delC
3425delG	3447delG	347delC	3495delA
3499+2T->C	3577delT	3600+2T->C	3601-2A->G
360delT	3617delGA	3629delT	3667del4
3670delA	3724delG	3732delA	3750delAG
3755delG	3789insA	3849+1G->A	3860ins31
3906insG	3922del10->C	4006delA	4048insCC
406-1G->C	406-1G->T	4095+1G>C	4095+2T->A
4096-1G->A	4108delT	4114ATA->TT	412del7->TA
4171insA	4172delGC	4173delC	4203TAG->AA
4271delC	4272delA	4301delA	4375-1G->C
4375-2A->C	451del8	4575+2G->A	458delAT
460delG	489delC	519delT	525delT
541del4	547insGA	547insTA	552insA
556delA	565delC	605insT	621+2T->C
621+2T->G	622-2A->C	622-2A->G	624delT
650delATAAA	657delA	733delG	874InsTACA
875+1G->A	905delG	936delTA	994del9
C225X	CFTRdele16-17a-17b	CFTR40kdel	CFTRdele1-24
CFTRdele11-16ins35bp	CFTRdele14b-18	CFTRdele17b18	CFTRdele2-10
CFTRdele4-6ains6bp	CFTRdele4ins41bp	CFTRdup1-3	CFTRdup10-18
CFTRdup11-13	E1046X	E1418X	E1473X
E479X	E54X	E656X	E692X
E730X	E7X	E815X	E823X
E827X	G1298X	G149X	G486X

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrsseitige Tabelle)

G576X	G745X	I1384X	K114X
K1177X	K14X	K442X	K536X
K598X	K688X	K716X	K830X
K946X	L101X	L1059X	L127X
L159X	L320X	L867X	L941X
663insT	2837delG	Q1035X	Q1038X
Q1071X	Q1144X	Q1186X	Q1291X
Q1309X	Q1390X	Q151X	Q353X
Q378X	Q634X	Q637X	Q689X
Q744X	Q779X	Q814X	R1128X
S313X	S776X	T388X	V43X
W1274X	W1310X	W202X	W361X
W79X	Y1219X	Y1307X	Y1424X
Y247X	Y569X	Y852X	1354C->T
2176delA	2752+2A->T	2908+1G->T	2921delG
2935del11	3840delT	3946delTG	CFTRdele4-8
1248+1G>T	1898+2T>C	624+1G>T	CFTRdele18-21
CFTRdele4-6a	1027delG	1680-1G>C	2114delT
324delC	3321delG	3457delA	4005+1G>T
583delC	CFTRdele1-11	CFTRdele19-22	CFTRdele2-8
CFTRdele8	L812X	W227X	Y84X
CFTRdele1-26	CFTRdele10-11	CFTRdele10-24	CFTRdele19-20
CFTRdele20-21	CFTRdele21-27	CFTRdele25-26	CFTRdele4
CFTRdele4-5	E826X	L1243X	Q376X
S1037X	3878delG	CFTRdele17a,17b	Y913X
3662delA	S341P	S492F	R334W
R1066M	R560K	P574H	L102R
L453S	G91R	1949del84	I1234V
L571S	H199Y	S364P	E292TfsX15
delEx2-6b	delEx2-9	I618RfsX	L671X
del 5-UTR to exon 9	3601-1G->T	3613del6insGGmut	Deletion of Exons 15-17
Duplicate of exons16-20	Q652X	Deletion of Exon 14A-15	Duplication of exons 22 and 23
deletion of exons 16-23	1717-1G>T	185+2T>G	2655del26
Dele2ins182	CFTRdup2_18	CFTRdup10-12	1465insTAAT
Q1280X	CFTRdele12,13	Deletion of CFTR gene	3359delCTCTG
712-2A>G	1894G->T	CFTRdup22	711+1G->A
2510delAA	1341+2T>G	1716+2delT	CFTRdup7-18

Tabelle 4: Liste der 922 Legacy-Mutationen der Gruppe A (mehrsseitige Tabelle)

IVS16+3316_IVS18+644del5288	Dele23-27	IVS10-1G>A	1874insT/Y577F
S466X/R1070Q	CFTRdup16,17a	CFTRdele9	CFTRdele1-4
CFTRdele17a	CFTRdele16-23	CFTR40kdel4-10	CFTRdele2 (ins186)
CFTRdele2-9	CFTRdupe19	CFTRdele23	135del120ins300
R657X	Y109X	S809X	1500delT
690delC	CFTRdele20/IVS19–24_IVS20 + 601del781		

Tabelle 5: Liste der 39 Mutationen der Gruppe B Teil 1

F508del	711+3A->G	2789+5G->A	3272-26A->G
3849+10kbC->T	E56K	P67L	R74W
D110E	D110H	R117C	R117H
G178R	E193K	L206W	R347H
R352Q	A455E	S549N	S549R
G551D	G551S	D579G	E831X
S945L	S977F	F1052V	K1060T
A1067T	G1069R	R1070Q	R1070W
F1074L	D1152H	G1244E	S1251N
S1255P	D1270N	G1349D	

Tabelle 6: Liste der 161 Mutationen der Gruppe B Teil 2 (mehrsseitige Tabelle)

3141del9	546insCTA	A1006E	A1067T
A120T	A234D	A349V	A455E
A46D	A554E	D110E	D110H
D1152H	D1270N	D192G	D443Y
D443Y;G576A;R668C	D579G	D614G	D924N
D979V	E116K	E193K	E403D
E474K	E56K	E588V	E60K
E822K	E92K	F1016S	F1052V
F1074L	F1099L	F191V	F311del
F311L	F508C;S1251N	F575Y	G1061R
G1069R	G1244E	G1249R	G126D
G1349D	G178E	G178R	G194R
G194V	G27R	G314E	G463V
G480C	G551D	G551S	G576A;R668C
G622D	G628R	G85E	G970D

Tabelle 6: Liste der 161 Mutationen der Gruppe B Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

H1054D	H1085P	H1085R	H1375P
H139R	H199Y	H939R	I1139V
I1269N	I1366N	I175V	I336K
I502T	I601F	I618T	I980K
K1060T	L1077P	L1324P	L1335P
L1480P	L15P	L165S	L206W
L346P	L453S	M1101K	M152V
M265R	M952I	M952T	P205S
P574H	P5L	P67L	Q1291R
Q237E	Q237H	Q359R	Q98R
R1066H	R1070Q	R1070W	R117C
R117G	R117H	R117L	R117P
R1283M	R1283S	R258G	R31L
R334L	R334Q	R347H	R347L
R347P	R352Q	R352W	R553Q
R74Q	R74W	R74W;D1270N	R74W;V201M
R74W;V201M;D1270N	R751L	R792G	R933G
S1159F	S1159P	S1251N	S1255P
S13F	S341P	S364P	S492F
S549N	S549R	S589N	S737F
S912L	S945L	S977F	T1036N
T338I	V1153E	V1240G	V1293G
V201M	V232D	V456A	V456F
W1098C	W1282R	W361R	Y1014C
Y1032C	Y109N	Y161D	Y161S
Y563N			

Tabelle 7: Liste der 389 Mutationen der Gruppe C (mehreseitige Tabelle)

2789+5G->A	3272-26A->G	3849+10kbC->T	D1445N
D985H	E1104V	E292K	E831X
F1078S	G970S	I618N	K464N
L1065R	N1303K	Q552P	R1066C
R334W	R600S	R851L	T1057R
T1086I	1140-1151dup	1461insGAT	1507_1515del9
2055del9	2183A>G	2851A/G	293A->G
3007del6	3132T->G	3143del9	314del9
3331del6	3410T->C	3523A->G	3601A->C
3761T->G	3791C/T	3850G->A	3978G->C
548insTAC	711+3A->G	A1025D	A1067P
A1067V	A107G	A1081V	A1087P
A1319E	A1374D	A141D	A1466S
A155P	A234V	A238V	A309D
A357T	A455V	A457T	A462P
A534E	A566D	A62P	A872E
c.1367_1369dupTTG	C225R	C491R	C590Y
C866Y	D110N	D1152A	D1270Y
D1312G	D1377H	D192N	D373N
D426N	D529G	D565G	D567N
D58H	D58V	D651H	D651N
D806G	D979A	D985Y	D993A
D993G	D993Y	E1104K	E1126K
E116Q	E1221V	E1228K	E1409K
E1433K	E217G	E264V	E282D
E384K	E527G	F1107L	F200I
F312del	F433L	F508del;R1438W	F587I
F587L	F693L(TTG)	F87L	F932S
G1047D	G1047R	G1123R	G1173S
G1237V	G1244R	G1247R	G1249E
G1265V	G1298V	G149R;G576A;R668C	G213E
G213E;R668C	G213V	G226R	G239R
G253R	G27E	G314R	G424S
G437D	G461R	G461V	G480D
G480S	G500D	G545R	G551A
G551R	G576A;S1359Y	G622V	G628A
G930E	G970V	H1079P	H1375N
H139L	H146R	H199Q	H609L
H620P	H620Q	H939R;H949L	H954P

Tabelle 7: Liste der 389 Mutationen der Gruppe C (mehrseitige Tabelle)

I1023R	I105N	I1203V	I1234L
I1234V	I125T	I1366T	I148L
I148N	I331N	I336L	I444S
I497S	I506L	I506V	I506V;D1168G
I521S	I530N	I556V	I586V
I86M	K162E	K464E	K522E
K522Q	K951E	L1011S	L102R;F1016S
L1227S	L137P	L1388P	L159S
L15P;L1253F	L167R	L210P	L293P
L327P	L32P	L333F	L333H
L441P	L467F	L558F	L619S
L633P	L636P	L88S	L927P
L967F;L1096R	L973F	M1137R	M1137V
M1210K	M150K	M150R	M152L
M348K	M394L	M469V	M498I
M961L	N1088D	N1195T	N1303I
N186K	N187K	N396Y	N418S
N900K	P1013H	P1013L	P1021L
P1021T	P111L	P1372T	P140S
P439S	P499A	P750L	P798S
P988R	Q1012P	Q1209P	Q1291H
Q1313K	Q1352H	Q151K	Q179K
Q237P	Q30P	Q359K;T360K	Q372H
Q493L	Q493R	Q98P	R1048G
R1066G	R1070P	R1162Q	R117C;G576A;R668C
R117L;L997F	R1239S	R1283G	R1438W
R248K	R297Q	R516S	R555G
R709Q	R74Q;R297Q	R74Q;V201M;D1270N	R74W;R1070W;D1270N
R74W;S945L	R74W;V201M;L997F	R75L	R75Q;L1065P
R75Q;N1088D	R75Q;S549N	R792Q	R810G
S1045Y	S108F	S1118F	S1188L
S13P	S158N	S182R	S18I
S18N	S308P	S434P	S50P
S519G	S531P	S549I	S557F
S589I	S624R	S686Y	S821G
S898R	S912L;G1244V	S912T	S955P
S977F;R1438W	T1086A	T1246I	T1299I
T1299K	T351I	T351S	T351S;R851L
T388M	T465I	T501A	T582S

Tabelle 7: Liste der 389 Mutationen der Gruppe C (mehrsseitige Tabelle)

T908N	T990I	V1008D	V1010D
V11I	V1293I	V1415F	V232A
V317A	V322M	V392G	V520I
V562I;A1006E	V562L	V591A	V603F
V920L	V920M	V93D	W1282G
W202C	W496R	Y1032N	Y1073C
Y1092H	Y109H	Y122C	Y1381H
Y161C	Y301C	Y89C	Y913S
Y919C	3195del6	A561E	G149R
L1065P	Q1100P	R1066L	R560S
V520F	3199del6	A613T	G91R
I1398S	M1101R	Q452P	R1066M
R560T	Y569C	A559T	A72D
H199R	I506T	P99L	R516G
T604I	Y913C	A559V	D513G
H609R	L102R	3131del15	D572N
G451V	G85V	H147del	H147P
I148T;H609R	I601T	L137R	L594P
L610S	T164P	T465N	Y109C
Y517C			