

Aus dem Dr. Reinfried Pohl-Zentrum für medizinische Lehre

Direktorin: Dr. Tina Stibane

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Ein Modell zur Validierung des „prozentualen Anteils der vorausgesagten forcierten Einsekundenkapazität“ (ppFEV1) als Surrogatendpunkt in klinischen Studien zu zystischer Fibrose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Bastian Maria Baum aus Wiesbaden

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg am: 24.11.2023

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: PD. Dr. Helmut Sitter

1. Korreferent: Prof. Dr. Ulrich Koehler

---

## I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis .....	I
II.	Abkürzungsverzeichnis .....	IV
III.	Abbildungsverzeichnis .....	V
IV.	Tabellenverzeichnis .....	VI
1.	Einleitung .....	1
1.1.	Zystische Fibrose .....	1
1.1.1.	Epidemiologie .....	1
1.1.2.	Ätiologie .....	2
1.1.3.	Pathophysiologie.....	3
1.1.4.	Symptome und Komplikationen .....	4
1.1.5.	Diagnostik.....	5
1.1.6.	Therapie.....	14
1.2.	Therapiestudien .....	17
1.2.1.	Studiendesigns und Vergleichsgruppen.....	19
1.2.2.	Kausalität .....	20
1.3.	Endpunkte klinischer Studien .....	20
1.3.1.	Definition.....	21
1.3.2.	Vor- und Nachteile von Surrogatendpunkten .....	23
1.3.3.	Validierung von Surrogatendpunkten .....	26
1.3.4.	Verwendung von Surrogatendpunkten in Zulassungsverfahren von Medikamenten durch die EMA und die FDA .....	29
1.3.5.	Endpunkte bei klinischen Studien über zystische Fibrose .....	31
2.	Forschungsziele .....	39
3.	Material und Methoden .....	41
3.1.	Literatursuche .....	41
3.1.1.	Anforderungen an einzuschließende Studien .....	41

---

3.1.2.	CENTRAL .....	41
3.1.3.	Cystic Fibrosis Trials Register.....	42
3.1.4.	Suchbegriffe.....	42
3.1.5.	Handsuche.....	44
3.1.6.	Handsichtung.....	44
3.2.	Bewertung der eingeschlossenen Studien .....	45
3.2.1.	Risk of Bias Tool .....	45
3.3.	Statistik .....	47
3.3.1.	Informationstheorie .....	47
3.3.2.	Surrogatendpunktvalidierung in Einzelstudien .....	49
3.3.3.	Surrogatendpunktvalidierung in Metaanalysen .....	51
3.3.4.	Der Wahrscheinlichkeits-Reduktions-Faktor .....	53
3.3.5.	Das informationstheoretische Modell .....	54
3.3.6.	Anwendung des informationstheoretischen Modells auf die Daten der CFTR-Modulatoren Studien .....	58
4.	Ergebnisse.....	61
4.1.	Literatursuche .....	61
4.2.	Qualitative Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	64
4.2.1.	Veröffentlichung und Design.....	71
4.2.2.	Population.....	71
4.2.3.	Intervention .....	71
4.2.4.	Endpunkte.....	72
4.2.5.	Ergebnisse und Zusammenfassungen der eingeschlossenen Studien .....	74
4.3.	Bewertung der Studien.....	89
4.3.1.	Gesamtrisiko .....	91
4.3.2.	Randomisierungsprozess .....	92
4.3.3.	Abweichungen von der geplanten Intervention .....	92

---

4.3.4.	Fehlende Endpunktdaten.....	92
4.3.5.	Endpunktmessung .....	93
4.3.6.	Selektion der veröffentlichten Ergebnisse.....	93
4.4.	Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt .....	94
4.4.1.	Aufbereitung der Daten.....	94
4.4.2.	Einteilung der Studien in Gruppen .....	94
4.4.3.	Auswertung mit dem informationstheoretischen Modell.....	96
5.	Diskussion.....	98
5.1.	Das informationstheoretische Modell .....	98
5.2.	Literaturübersicht .....	98
5.3.	Validierung der ppFEV1 .....	101
5.4.	Limitationen dieser Arbeit.....	103
5.4.1.	Patientendaten.....	103
5.4.2.	Klinische Endpunkte .....	105
5.5.	Fazit .....	106
6.	Zusammenfassung .....	107
7.	Summary.....	109
V.	Literaturverzeichnis.....	111
VI.	Danksagung.....	135

---

## II. Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Fragebogen)
CFQoL	Cystic Fibrosis Quality of Life (Fragebogen)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CI	Konfidenzintervall
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Kumulativer Index zur Pflege- und verwandten Gesundheitsliteratur)
CRG	Cochrane Review Group
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FDA	US Food and Drug Administration
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
HRQOL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (Internationale Konferenz über die Harmonisierung von technischen Voraussetzungen für die Registrierung von Pharmazeutika für die Anwendung am Menschen)
ICM	intestinaler Kurzschlussstrommessung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IVA	Ivacaftor
IVRS	Interactive Voice Response System (interaktives Sprachsystem)
IWRS	Interactive Web Response System (interaktives Websystem)
LLN	lower limit of normal (unterer Grenzwert)
LRF	Likelihood Reduction Factor (Wahrscheinlichkeits-Reduktions- Faktor)
LUM	Lumacaftor
MBW	multiple breath inert gas washout (mehrfache Inertgasauswaschung)
mRNA	messenger ribonucleic acid (Boten-Ribonucleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institutes of Health
NPD	nasale Potentialdifferenzmessung
ppFEV1	prozentualer Anteil der erwarteten forcierten Einsekundenkapazität
PRO	patient reported outcome (Vom Patienten berichteter Endpunkt)
RCT	randomisiert kontrollierte Studie
SAP	Statistik- und Analyseplan
SC	Sweat Chloride (Chlorid-Ionen-Konzentration im Schweiß)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
TEZ	Tezacaftor
ULN	upper limit of normal (oberer Grenzwert)

---

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Spirometrie – Aufbau .....	10
Abbildung 1.2: Fehlerquellen von Surrogatendpunkten.....	25
Abbildung 1.3: Multiple breath inert gas washout - Aufbau .....	36
Abbildung 4.1: Literatursuche.....	64
Abbildung 4.2: Therapieeffekte Ivacaftor.....	77
Abbildung 4.3: Ergebnisse Ivacaftor – Therapiegruppen.....	78
Abbildung 4.4: Ergebnisse Ivacaftor – Placebogruppen.....	78
Abbildung 4.5: Ergebnisse Lumacaftor - Therapiegruppen .....	79
Abbildung 4.6: Ergebnisse Lumacaftor - Placebogruppen .....	79
Abbildung 4.7: Therapieeffekte Lumacaftor + Ivacaftor .....	82
Abbildung 4.8: Lumacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen.....	82
Abbildung 4.9: Lumacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen.....	83
Abbildung 4.10: Therapieeffekte Tezacaftor + Ivacaftor .....	85
Abbildung 4.11: Tezacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen.....	85
Abbildung 4.12: Tezacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen.....	86
Abbildung 4.13: VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen.....	87
Abbildung 4.14: VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen.....	87
Abbildung 4.15: VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen.....	89
Abbildung 4.16: VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen.....	89
Abbildung 4.17: RoB2 Risiko - Prozentuale Verteilung .....	91
Abbildung 5.1: Punktwolke Auswertgruppe "alle" .....	104

---

**IV. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien für eine zystische Fibrose .....	6
Tabelle 1.2: Neugeborenenenscreening .....	6
Tabelle 1.3: CFQ-R Versionen .....	13
Tabelle 1.4: Ciani et al.....	29
Tabelle 1.5: Definition einer Pulmonalen Exazerbation .....	33
Tabelle 3.1: Suchbegriffe CENTRAL (Q1).....	43
Tabelle 4.1: Ergebnisse der Suche (Q1) in Central (30.10.2019).....	61
Tabelle 4.2: Ausgeschlossene Studien .....	62
Tabelle 4.3: Eingeschlossene Studien .....	65
Tabelle 4.4: Gegenüberstellung ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score .....	67
Tabelle 4.5: Gegenüberstellung ppFEV1 und Pulmonale Exazerbationen.....	70
Tabelle 4.6: Häufigkeit Endpunkte.....	73
Tabelle 4.7: RoB2 Bewertung.....	90
Tabelle 4.8: Auswertungsgruppen.....	95
Tabelle 4.9: Ergebnisse des informationstheoretischen Modells.....	96

---

## 1. Einleitung

### 1.1. Zystische Fibrose

Die zystische Fibrose (auch Mukoviszidose oder Cystic Fibrosis genannt) ist eine schwerwiegende Stoffwechselerkrankung, bei der es durch einen Gendefekt zu einer Funktionsstörung des Chlorid-Kanal-Proteins „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) kommt. Sie manifestiert sich hauptsächlich in der Lunge und den Organen des Gastrointestinaltrakts in Form von rezidivierenden Bronchitiden und Gedeihstörungen, betrifft aber fast sämtliche Organe des menschlichen Körpers. Die Erkrankung geht in der Regel mit einer hochgradigen Reduktion der Lebensqualität sowie einer reduzierten Lebenserwartung einher [63].

#### 1.1.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der zystischen Fibrose bei Neugeborenen beträgt in Deutschland zwischen 1:3300 und 1:4800. Die Prävalenz über alle Altersgruppen hinweg liegt in Deutschland bei schätzungsweise 8000 Patienten<sup>1</sup> [131, 199]. Sie ist damit die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung in Deutschland [131]. Die meisten Patienten mit diagnostizierter zystischer Fibrose sind mittlerweile (Stand 2018) älter als 18 Jahre. Das mediane Alter der Patienten mit diagnostizierter zystischer Fibrose liegt bei 21 Jahren. Seit 2016 ist die zystische Fibrose Teil des Neugeborenen Screenings, weshalb die Diagnosestellung mittlerweile vorwiegend postnatal oder im Kleinkindalter stattfindet. Von den 196 im Deutschen Mukoviszidose-Register erfassten Neudiagnosen im Jahr 2018 wurde bei 112 Patienten das Neugeborenen Screening durchgeführt. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt deshalb bei 0,2 Jahren. Das mittlere Überlebensalter wird mit 49 Jahren angegeben [133]. Es hat sich durch verbesserte Diagnose- und Therapiemöglichkeiten seit den 1950er Jahren wesentlich verbessert. Damals lag das mittlere Überlebensalter für Patienten mit zystischer Fibrose noch bei wenigen Monaten [131].

---

<sup>1</sup> Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer ausdrücklich alle Geschlechter.

## 1.1.2. Ätiologie

Der zystischen Fibrose liegt eine Mutation im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene“ (CFTR-Gen) auf Chromosom sieben zu Grunde, das für den gleichnamigen Chlorid-Ionen-Kanal, den CFTR-Kanal, kodiert [100, 157, 163]. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv [189]. Der „Cystic Fibrosis Mutation Database“ [58] zufolge wurden bis heute schätzungsweise 2.000 unterschiedliche Mutationen im CFTR-Gen katalogisiert, von denen jedoch nur bei wenigen Mutationen die klinische Relevanz bekannt ist [140]. Mutationen im CFTR-Gen können zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Kanal Synthese und der CFTR-Kanal Funktion führen.

### 1.1.2.1. Mutationsklassen

Die bekannten Mutationen werden in fünf Klassen eingeteilt, welche erstmals von Welsh et al. 1993 [206] beschrieben wurden. Die folgende Darstellung orientiert sich, wenn nicht anders angegeben, an den Angaben aus einem Artikel von Fanen et al. aus dem Sammelwerk „Hodson and Gedde’s Cystic Fibrosis“ [72].

#### Mutationsklasse I

Die Mutationsklasse I ist charakterisiert durch ein verfrühtes Einfügen eines Stopcodons in die mRNA. Es kommt infolgedessen zu einer fehlenden Proteinproduktion. Der CFTR-Kanal ist also weder funktional, noch wird er an der Zelloberfläche exprimiert. Beispielhafte Mutationen sind G542X, W1282X, R553X.

#### Mutationsklasse II

Durch Mutationen der Mutationsklasse II kommt es zu einer gestörten Prozessierung des CFTR-Kanals. Das Protein wird fehlerhaft prozessiert und intrazellulär durch Enzyme abgebaut. Die F508del Mutation ist mit einer Prävalenz von 85 Prozent die häufigste CFTR-Mutation in Deutschland [133]. Bei der F508del Mutation kommt es durch eine Deletion von drei Basenpaaren im CFTR-Gen zu einer Auslassung der Aminosäure Phenylalanin an Position 508 des CFTR-Proteins, was zu einer Fehlfaltung dessen führt. Das Protein wird infolgedessen intrazellulär enzymatisch abgebaut. Dies resultiert in einer verminderten Anzahl von CFTR-Kanälen an der Zelloberfläche, welche zudem in ihrer Funktion beeinträchtigt sind.

### **Mutationsklasse III**

Mutationen der Klasse III führen zu einer Regulationsstörung des CFTR-Kanals, infolgedessen es zu einer gestörten Öffnung des Kanals kommt. Die häufigste Mutation dieser Klasse ist die G551D-Mutation. Bei ihr kommt es durch einen Austausch der Aminosäure Glycin durch Aspartat in Position 551 des CFTR-Proteins zu einer verminderten ATP-Bindung des CFTR-Proteins und infolgedessen zur oben beschriebenen gestörten Öffnung des CFTR-Kanals.

### **Mutationsklasse IV**

Mutationen, die die Leitfähigkeit des CFTR-Kanals vermindern, werden der Mutationsklasse IV zugeordnet. Infolge der verminderten Leitfähigkeit des CFTR-Kanals reduziert sich der Chlorid-Ionen-Fluss durch den Kanal. Häufige Mutationen dieser Klasse sind die R117H und R334W Mutation.

### **Mutationsklasse V**

Mutationen dieser Klasse führen zu einer reduzierten Synthese des CFTR-Proteins. Ursache dafür ist in der Regel ein fehlerhaftes Schneiden („Splicing“) der pre-mRNA. Häufige Mutationen dieser Klasse sind die 2789+5G>A und 3849+10kbC->T Mutation.

In manchen Artikeln wird eine weitere Mutationsklasse VI genannt [63, 72, 94], welche durch eine erhöhte Instabilität des CFTR-Proteins zu einer reduzierten Halbwertszeit der CFTR-Kanäle in den Zellmembranen führen soll. Diese wird jedoch von anderen Autoren [72] der Klasse V zugesprochen.

## **1.1.3. Pathophysiologie**

Allen CFTR-Mutationen gemein ist, dass sie entweder durch eine verminderte Konzentration oder eines fehlerhaften Verhaltens des CFTR-Kanals an der Zelloberfläche zu einem gestörten Transport der Chlorid-Ionen von intra- nach extrazellulär führen. Infolgedessen kommt es zu einer Viskositätssteigerung des Sekrets exkretorischer Zellen. Der produzierte Schleim kann nicht oder schlechter abtransportiert werden, weshalb es zu einer chronischen Entzündung des Gebiets kommt. Dies führt unter anderem zu einer Freisetzung von Proteasen und Oxidantien, welche das umliegende Gewebe schädigen und anfällig für Krankheitserreger machen, wodurch es schließlich zu Organschädigungen kommt. [14]

---

### **1.1.4. Symptome und Komplikationen**

Die zystische Fibrose ist eine Multi-Organsystem-Erkrankung des Menschen. Typische Manifestationsorte sind insbesondere der Respirationstrakt und das Pankreas. Des Weiteren können der Gastrointestinaltrakt, die Leber mit den Gallengängen, die Nieren und ableitenden Harnwege, das Herz-Kreislauf-System, die Keimdrüsen und die Knochen betroffen sein [63, 140].

#### **Respirationstrakt**

In 99 Prozent der Fälle kommt es zu einer chronischen Entzündung der Lungen. Infolgedessen kommt es zu einer progredienten Leistungsschwäche mit chronisch produktivem Husten. Auf den chronisch gereizten Schleimhäuten des Respirationstrakts kommt es zu rezidivierenden Infekten durch Viren sowie charakteristischen bakteriellen Erregern wie *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Burkholderia cepacia* [63]. Als weitere Symptome und Komplikationen können Asthma, Bronchiektasien, Hämoptysen, ein Lungenemphysem oder ein Pneumothorax auftreten [43]. Nasale Symptome sind häufig eine chronische Rhinosinusitis sowie Polyposis nasi [11].

Die Endstrecke der respiratorischen Symptomatik ist eine konsekutive Lungenfibrose und respiratorische Insuffizienz, welche für mindestens 80 Prozent der mit zystischer Fibrose assoziierten Todesfälle ursächlich ist [43].

#### **Pankreas und Gastrointestinaltrakt**

Durch die Obstruktion der pankreatischen Ausführungsgänge durch das verdickte Pankreassekret kommt es zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sowie einer chronischen Pankreatitis. Die Folgen sind eine Maldigestion von mit der Nahrung aufgenommenen Fetten sowie den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K. Infolgedessen kommt es zu Fettstühlen und Gedeihstörungen. Ein typisches Frühsymptom der zystischen Fibrose bei Neugeborenen ist der Mekoniumileus. In fortschreitendem Lebensalter kommt es vermehrt zur Ausbildung eines pankreapriiven Diabetes mellitus. [140]

---

**Keimdrüsen**

Bedingt durch eine Okklusion des Vas Deferens sind nahezu alle männlichen Patienten mit zystischer Fibrose infertil. Frauen mit einem adäquaten Ernährungs- und Gesundheitszustand gelten als fertil [140].

**Weitere Symptome und Komplikationen**

Weitere vom Jahresbericht der „Cystic Fibrosis Foundation Registry“ [43] genannten Symptome und Komplikationen sind eine Leberzirrhose, Osteopenie, Osteoporose, Angststörungen und Depressionen.

**1.1.5. Diagnostik**

Die Diagnostik der zystischen Fibrose lässt sich in die Erstdiagnose mit den Diagnosekriterien für die zystische Fibrose und in erforderliche Kontrolluntersuchungen bei diagnostizierter zystischer Fibrose aufteilen.

**1.1.5.1. Erstdiagnose (und Neugeborenenenscreening)**

Zur Diagnosestellung der zystischen Fibrose wurden von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Diagnosekriterien definiert, welche in der S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ [132] festgehalten wurden und der folgenden Tabelle 1.1 entnommen werden können. Eine kurze Beschreibung der angegebenen Untersuchungsverfahren findet sich im Anschluss ab Seite 7.

---

**Tabelle 1.1: Diagnosekriterien für eine zystische Fibrose**


---

Für die Diagnose Mukoviszidose muss mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen **und** eine CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen sein

---

**Diagnostische Hinweise:**

1. ein positives Neugeborenencreening **oder**
  2. Geschwister mit Diagnose einer Mukoviszidose **oder**
  3. mindestens ein klinischer Hinweis auf eine Mukoviszidose
- 

**Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung:**

1. erhöhte Schweißchlorid-Werte ( $\geq 60$  mmol/l) in der Pilocarpin-Iontophorese bei mindestens zwei unabhängigen Messungen **oder**
  2. Nachweis zweier Mukoviszidose verursachender CFTR-Mutationen (in trans) **oder**
  3. Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung (NPD) oder intestinaler Kurzschlussstrommessung (ICM)
- 

Quelle: S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ [132]

---

Im Jahr 2016 wurde zudem ein Screening auf zystische Fibrose im Rahmen des allgemeinen Neugeborenencreenings eingeführt [137]. Die Einführung des Screenings führte wie in der Epidemiologie auf Seite 1 beschrieben zu einer früheren Diagnose der Erkrankung.

Das Screening auf zystische Fibrose erfolgt in drei Stufen, wobei nur bei auffälligem Screeningbefund einer Stufe die Untersuchung der nächsten Stufe durchgeführt wird. Das Vorgehen kann der folgenden Tabelle 1.2 entnommen werden.

---

**Tabelle 1.2: Neugeborenencreening**


---

1. **Stufe:** Bestimmung des immunreaktiven Trypsins (IRT) im Serum
  2. **Stufe:** Bestimmung der pankreas-assoziiertes Protein (PAP) bei auffälligem IRT
  3. **Stufe:** DNA-Mutationsanalyse bei auffälligem PAP-Wert
- 

**Quelle:** [137]

---

---

Das Verfahren wurde bislang nicht evaluiert, Kliniker schätzen jedoch, dass eine zystische Fibrose bei schätzungsweise einem von vier positiven Screeningbefunden vorliegt [137].

### **1.1.5.2. Untersuchungsverfahren**

Für die Diagnosesicherung im Rahmen der oben angegebenen Diagnosekriterien stehen unterschiedliche Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Die folgenden Angaben sind, sofern nicht anders angegeben, der S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ [132] entnommen:

#### **Pilocarpin-Iontophorese (Schweißtest):**

Die Pilocarpin-Iontophorese dient der Diagnosesicherung der zystischen Fibrose. Bei dem Test wird die Haut mit Pilocarpin, einem direkten Parasympathomimetikum, sowie einer elektrischen Spannungsquelle zur Schweißproduktion angeregt. Der entstandene Schweiß wird im Anschluss gesammelt und ausgewertet. Bei der Auswertung wird die Leitfähigkeit sowie die Chlorid-Ionen-Konzentration bestimmt. Mit steigender Chlorid-Ionen-Konzentration wird eine Erkrankung mit zystischer Fibrose wahrscheinlicher. Zwei pathologische Befunde mit einer Chlorid-Ionen-Konzentration von mehr als 60 mmol/l gelten als beweisend für eine zystische Fibrose. Die Leitfähigkeit des gewonnenen Schweißes darf nur für Screeningzwecke berücksichtigt werden, bei pathologischem Befund muss die Bestimmung der Chlorid-Ionen-Konzentration durchgeführt werden.

#### **DNA-Mutationsanalyse:**

Die DNA-Mutationsanalyse dient zum einen der Diagnosesicherung nach erfolgtem Schweißtest im Rahmen der Diagnosekriterien (Tabelle 1.1, Seite 6) sowie des Neugeborenen Screenings (Tabelle 1.2, Seite 6), als auch zur anschließenden zielgerichteten Therapieplanung mittels eines CFTR-Modulators.

Je nach Herkunft des Patienten erfolgt eine am jeweils vorherrschenden Mutationsspektrum angepasste Mutationsanalyse. Patienten deutscher Abstammung werden auf die hier vorherrschenden Mutationen F508del, G542X, R553X, N1303K, G551D, CFTRdele2,3 (21kb), R347P, 1717-1G>A, 3849+10kbC->T getestet.

---

Sollte eine an das vorherrschende Mutationsspektrum angepasste Mutationsanalyse keine CFTR-Mutation nachweisen, kann eine komplette Sequenzierung des gesamten CFTR-Gens durchgeführt werden. Auch bei nur einer nachgewiesenen CFTR-Mutation soll eine komplette Sequenzierung durchgeführt werden, da es sich bei der zystischen Fibrose um eine autosomal-rezessiven Erkrankung handelt und somit zwei defekte Gene zur Ausbildung der Erkrankung erforderlich sind. Mit dieser Untersuchungsmethode kann eine Detektionsrate von bis zu 99 Prozent erreicht werden.

### **Nasale Potentialdifferenzmessung (NPD)**

In Ausnahmefällen, wenn nach Durchführung des Schweißtests und der Mutationsanalyse keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, kann eine Messung der transepithelialen Potentialdifferenz der Nasenschleimhaut durchgeführt werden. Die Messung erlaubt eine Differenzierung zwischen Patienten mit zystischer Fibrose ohne Restaktivität des CFTR und Gesunden. Eine Erkrankung an zystische Fibrose mit einer CFTR-Restaktivität kann dabei nicht ausgeschlossen werden. International anerkannte Referenzwerte liegen nicht vor, werden aber erarbeitet (Stand 2013).

Physiologische Grundlage dieser Messung ist die beim zystische-Fibrose-Patienten vorliegende Störung des transepithelialen Ionentransports von Natrium- und Chlorid-Ionen. Durch die an der luminalen Zellmembran vorliegende reduzierte Sekretion von Chlorid-Ionen kommt es zu einer exzessiv gestörten Absorption von Natrium und Wasser und infolgedessen zu einer Viskositätszunahme und Änderung der Elektrolytkonzentration des Nasensekrets sowie zu einer Änderung des transepithelialen Potentials, welche die Zelle zur Generierung von zusätzlichen luminalen Natriumkanälen anregt.

Dem Patienten wird für die Untersuchung eine Elektrode über einen Katheter in den unteren Nasengang eingeführt. Als Referenzelektrode dient eine kutane Elektrode. Anschließend wird in einem ersten Schritt zwischen diesen Elektroden die transepithelialen Potentialdifferenz der Nasenschleimhaut in Ruhe gemessen. Patienten, welche an zystischer Fibrose erkrankt sind, zeigen dabei ein niedrigeres transepitheliales Potential. Im zweiten Schritt wird ein Natriumkanalblocker in den unteren Nasengang appliziert und die transepitheliale Potentialdifferenz erneut gemessen. Beim Gesunden kommt es

dabei zu einer Stimulation der luminalen Chloridsekretion, welche zu einer Zunahme der transepithelialen Potentialdifferenz führt. Beim an zystischer Fibrose erkrankten Patienten bleibt dieser Effekt aus.

### **Intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM)**

Die intestinale Kurzschlussstrommessung kann ergänzend zur nasalen Potentialdifferenzmessung durchgeführt werden. Es handelt sich um eine Messung der rektalen transepithelialen Potentialdifferenz und des rektalen transepithelialen Widerstands. Die Messung wird ex vivo an einem rektoskopisch entnommenen Rektumschleimhautbiopsat nach pharmakologischer Stimulation der CFTR-Kanäle durchgeführt. Die physiologischen Grundlagen entsprechend weitgehend denen der nasalen Potentialdifferenzmessung.

### **Bestimmung des immunreaktiven Trypsins (IRT) im Serum und des pankreas-assoziiertes Proteins (PAP)**

Das immunreaktive Trypsin und das pankreas-assoziierte Protein werden im Rahmen des Neugeborenen Screenings biochemisch aus einer Blutprobe bestimmt [137]. Das immunreaktive Trypsin ist bei Patienten mit zystischer Fibrose unspezifisch erhöht [40]. Ein auffälliger Wert wird durch Bestimmung des pankreas-assoziierten Proteins weiter abgeklärt. Auch das pankreas-assoziierte Protein ist im Blut von Patienten mit zystischer Fibrose unspezifisch erhöht [174]. Sind beide Marker positiv, erfolgt entsprechend des Schemas in Tabelle 1.2 auf Seite 6 eine molekulargenetische Analyse zur Diagnosesicherung.

#### **1.1.5.3. Kontrolluntersuchungen**

Kontrolluntersuchungen dienen der Verlaufskontrolle des klinischen Zustands von an zystischer Fibrose erkrankten Patienten. Sie erfolgen in Deutschland in der Regel drei bis vier mal pro Jahr und umfassen neben klinischen, laborchemischen und mikrobiologischen Untersuchungen die Lungenfunktionsdiagnostik [94]. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Messung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) sowie die Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels standardisierter Fragebögen wie dem Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Fragebogen und dem Cystic Fibrosis Quality of Life (CFQoL) Fragebogen [184]. Einmal pro Jahr soll eine

---

ausführlichere Untersuchung, welche zusätzlich eine radiologische Untersuchung der Lunge sowie eine Bronchoskopie beinhaltet, erfolgen [94, 182].

### **Messung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1)**

Die forcierte Einsekundenkapazität, auch FEV1 abgekürzt, beschreibt das Volumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb von einer Sekunde mit voller Kraft wieder ausgeatmet werden kann [39, 85, 107]. Sie gibt, insbesondere im Verlauf, Aufschluss über die (verbleibende) Funktionsfähigkeit der Lunge und liefert bei Verschlechterung einen Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung und therapiebedürftige Komplikationen [7, 38, 119, 164]. Sie wird im Rahmen der Spirometrie erhoben, bei der der Untersuchte in entspannter Sitzposition durch ein Mundstück, dem Pneumotachographen, Atemmanöver ausführt. Eine Nasenklemme verschließt dabei die Nasenlöcher.



Quelle: [97], Lizenz: [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

Die Probandin führt im Rahmen der Spirometrie Atemmanöver aus. Sie bläst Luft durch den Pneumotachographen (das Mundstück). Eine Nasenklemme verschließt ihre Nasenlöcher.

---

**Abbildung 1.1: Spirometrie – Aufbau**

---

Für Deutschland existiert für die Durchführung der Spirometrie die „Leitlinie zur Spirometrie“ der Deutschen Atemwegsliga [39], für die USA gibt es die Leitlinie der „American Thoracic Society“ [85]. In den im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Studien zu CFTR-Modulatoren wurde die Spirometrie nach der Leitlinie der „American Thoracic Society“ durchgeführt.

Die FEV1 wird in Litern angegeben. Der Durchschnittswert sowie der obere (ULN; upper limit of normal) und untere Grenzwert (LLN; lower limit of normal) einer gesunden Person sind abhängig vom Alter, der Körpergröße, des Geschlechts und der Ethnie dieser Person und können unter Angabe dieser Parameter berechnet werden [144]. Es wurden im Laufe der Zeit von unterschiedlichen Fachgesellschaften unterschiedliche Berechnungsmethoden entwickelt, unter anderem von der „American Thoracic Society“ [87, 202] und der „Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl“ [143]. Eine neue Berechnungsmethode wurde 2012 von der „ERS Global Lung Function Initiative“ entwickelt [144]. Zur Berechnung mit dieser Methode existiert unter anderem ein Online-Tool [83]. Die vorausgesagte FEV1 für einen 20 Jahre alten und 180 cm großen Europäer beträgt beispielsweise 4,78 Liter (LLN: 3,88 Liter; ULN: 5,66 Liter).

Eine weitere Möglichkeit die FEV1 anzugeben ist, sie als „prozentualen Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität“ (ppFEV1) anzugeben. Die gemessene FEV1 wird dabei als prozentualer Anteil der für den Probanden berechneten normalen FEV1 angegeben. Die Angabe der FEV1 als ppFEV1 scheint weniger durch das Geschlecht und die Körpergröße beeinflusst zu werden als die Angabe der FEV1 in Litern [145, 203].

### **Der Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Fragebogen**

Der Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Fragebogen ist ein Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) von an zystischer Fibrose erkrankten Patienten. Er wurde in seiner Ursprungsversion als „Cystic Fibrosis Questionnaire“ von Henry et al. 2003 [90] in Frankreich in einer Version für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren (CFQ-R 14+) und einer Version für Kinder von sechs bis 13 Jahren (CFQ-R K) und deren Eltern (CFQ-R E) entworfen und validiert. Es existieren validierte Übersetzungen in mehrere Sprachen, unter anderen auf Deutsch [207] und Englisch [121, 147, 148]. Im Rahmen der internationalen Übersetzungen fielen unzureichende

---

psychometrische Eigenschaften des Tests auf, sodass er überarbeitet und als „Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised“ validiert und erneut veröffentlicht wurde [121, 148, 177, 207].

Der überarbeitete CFQ-R besteht in der Erwachsenenversion aus 50, in der Version für Kinder aus 35 und in der Version für deren Eltern aus 44 Items. Jedes Item ist als Likert-Skala mit vier Antwortmöglichkeiten zu beantworten (beispielsweise „stimmt genau“, „stimmt eher“, „stimmt eher nicht“, „stimmt nicht“).

Die Items sind verteilt auf neun Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die drei Symptomskalen „Respiratorische Symptome“, „Gastrointestinale Symptome“ und „Gewichtsprobleme“, wobei nicht alle Versionen alle Domänen beinhalten [6]. Die Domänen der einzelnen Versionen sind in der folgenden Tabelle 1.3 aufgelistet.

**Tabelle 1.3: CFQ-R Versionen**

<b>Domäne</b>	<b>CFQ-R 14+</b>	<b>CFQ-R K</b>	<b>CFQ-R E</b>
Körperliches Wohlbefinden	X	X	X
Energie	X	-	X
Psychisches Wohlbefinden	X	X	X
Soziale Einschränkungen	X	X	-
Arbeits-/ Schulschwierigkeiten	X	-	X
Körperbild	X	X	X
Essstörungen	X	X	X
Therapiebelastung	X	X	X
Subjektive Gesundheitseinschätzung	X	-	X
Respiratorische Symptome	X	X	X
Gastrointestinale Symptome	X	X	X
Gewichtsprobleme	X	-	X
<b>Gesamt</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>11</b>

Die Tabelle zeigt die drei unterschiedlichen Versionen des CFQ-R für verschiedene Altersklassen. Nicht alle Domänen sind in allen Versionen vertreten.

**CFQ-R 14+:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Jugendliche/ Erwachsene)

**CFQ-R K:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Kind)

**CFQ-R E:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Eltern)

**Quellen:** [90, 177]

Nach dem Erfassen der Items werden die Itemwerte summiert und standardisiert. Es ergibt sich für jede Domäne ein Score zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Score für bessere Gesundheit steht [90].

---

### **1.1.6. Therapie**

Patienten mit zystischer Fibrose sollen grundsätzlich in spezialisierten Zentren durch ein multidisziplinäres Team betreut werden. Diese Teams sollen aus Ärzten, Pflegekräften, Physiotherapeuten, Psychologen, Ernährungsberatern und Sozialarbeitern bestehen [36]. Seit 2010 werden Therapiezentren für zystische Fibrose in Deutschland durch den Verein Mukoviszidose e.V. in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) zertifiziert [130]. In Deutschland gibt es (Stand 2020) über 40 zertifizierte Therapiezentren [128].

Therapieziele sind die Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten. Die therapeutischen Maßnahmen erstrecken sich über symptomorientierte Basismaßnahmen hin zu einer kausalen Therapie mittels CFTR-Modulatoren.

#### **1.1.6.1. Basistherapie**

Die Basistherapie erfolgt symptomorientiert innerhalb der folgenden Symptomkomplexe, wie sie in Kapitel 1.1.4 (Seite 4) beschrieben wurden und in Anlehnung an einen Übersichtsartikel von Naehrig et al. [131] aus dem Deutschen Ärzteblatt von 2017.

##### **Respirationstrakt**

Zur Behandlung der pulmonalen Manifestation, welche die häufigste Todesursache für an zystischer Fibrose erkrankten Patienten darstellt [43], stehen medikamentöse und physiotherapeutische Therapien zur Verfügung. Hauptziele sind die Verbesserung des mukoziliären Transports der Bronchien sowie die Prävention von bakteriellen Infektionen der Atemwege. Patienten können selbstständig durchführbare Atemübungen erlernen, welche den Abtransport des Mukus durch gezieltes Husten, Klopfmassagen und den Einsatz der Atemhilfsmuskulatur verbessern. Inhalative sekretolytisch und antientzündlich wirkende Medikamente wie hypertone Kochsalzlösung, Mannitol, kurz- und langwirksame  $\beta$ -Sympathomimetika, rekombinante DNAse, Glucocorticoide und Antibiotika unterstützen diese Maßnahmen. Auch die Förderung von sportlichen Aktivitäten stellt einen Baustein der Basistherapie dar.

---

Zur Entfernung von Sekret und Krusten aus den oberen Atemwegen eignen sich Nasenduschen.

Bei fortgeschrittener Erkrankung der Lunge kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden.

### **Pankreas und Gastrointestinaltrakt**

Bei exokriner Pankreasinsuffizienz wird eine hochkalorische, fettreiche Ernährung sowie die Substitution von magensaftresistenten Pankreasenzymen und den fettlöslichen Vitaminen A, D, K und E sowie weiteren Spurenelementen wie Calcium, Zink und Selen empfohlen, um einer Mangelernährung entgegenzuwirken und eine reguläre körperliche Entwicklung zu gewährleisten.

Ein sich durch die endokrine Pankreasinsuffizienz entwickelter pankreopriver Diabetes mellitus wird mittels Insulin behandelt.

Bei Leberbeteiligung kann die Viskosität der Gallensekrete durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure reduziert werden.

### **Weitere Interdisziplinäre Therapie**

Insbesondere Kinder und ihre Eltern sollten sozialpädagogisch betreut werden. Eine psychotherapeutische Behandlung von Patienten und Bezugspersonen wird empfohlen. Bei terminaler Erkrankung sollte eine Anbindung an ein Palliativteam erfolgen.

#### **1.1.6.2. Kausale Therapie mit CFTR-Modulatoren**

CFTR-Modulatoren beeinflussen den Defekt des CFTR-Kanals direkt. Sie lassen sich durch ihre Wirkmechanismen in CFTR-Potentioren und CFTR-Korrektoren unterteilen [196]. Ivacaftor, ein CFTR-Potentiator, wurde 2012 als erster CFTR-Modulator in den USA durch die US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [82]. Mit den Wirkstoffkombinationen Lumacaftor + Ivacaftor, Tezacaftor + Ivacaftor und Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor, alles Kombinationen aus dem CFTR-Potentiator Ivacaftor und einem oder zwei CFTR-Korrektoren, existieren drei weitere in den USA zugelassene Therapien. Darüber hinaus befinden sich sieben Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen in der klinischen Erprobung sowie acht weitere in der präklinischen Entwicklung (Stand 09/2020) [44].

In Deutschland sind durch die European Medicines Agency (EMA) der Wirkstoff Ivacaftor [68] sowie die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor + Ivacaftor [67] und Tezacaftor + Ivacaftor [66] zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffkombination Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor wird von der EMA derzeit geprüft (Stand 09/2020) [127]. Die meisten der im Folgenden erwähnten klinischen Studien sind im Ergebnisteil ab Seite 64 ff. dargestellt.

### **CFTR-Potentioren**

CFTR-Potentioren erhöhen die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanäle und führen so zu einem verstärkten Chlorid-Ionen-Fluss durch die Kanäle [82, 196].

Der erste und bisher einzige zugelassene CFTR-Potentiator ist Ivacaftor. Er ist seit 2012 in Europa für Patienten mit zystischer Fibrose ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen, die eine der folgenden CFTR-Mutationen der Mutationsklassen III oder IV besitzen: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [68]. Ivacaftor wurde 2009 durch das Screening von 228.000 chemischen Stoffen in einem zellbasierten Fluoreszenz-Membranpotential-Test identifiziert [197]. Weiterführende klinische Studien, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor untersuchten, folgten und führten schließlich zur Zulassung von Ivacaftor [12, 47, 49, 77, 126, 153].

### **CFTR-Korrektoren**

Wirkstoffe, die die Reifung des CFTR-Kanals verbessern, werden CFTR-Korrektoren genannt. Sie vermindern den intrazellulären Abbau des Kanals und verbessern den Transport des Kanals an die Zelloberfläche [82, 196].

Als erster Wirkstoff dieser Klasse wurde 2015 Lumacaftor in der Wirkstoffkombination mit Ivacaftor in Europa zur Therapie der F508del Mutation bei zystischer Fibrose zugelassen [67]. Lumacaftor wurde 2011 durch Screening von 164.000 chemischen Stoffen identifiziert [198]. Es konnte als Monotherapie die Lungenfunktion von an zystischer Fibrose erkrankten Patienten, bei denen ein F508del Gendefekt vorlag, nicht signifikant verbessern [26]. Es wurde vermutet, dass der F508del Gendefekt nicht nur zu einer fehlerhaften Reifung des CFTR-Kanals führt, wodurch der Kanal noch intrazellulär abgebaut wird, sondern auch zu einer gestörten Öffnungsverhalten des Kanals führt. Lumacaftor

---

wurde deshalb in weiteren Studien in Kombination mit Ivacaftor getestet, welches die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Kanals verbessern kann. Diese Studien zeigten bessere Ergebnisse und Lumacaftor konnte schließlich in dieser Kombination zugelassen werden [15, 154, 169, 201].

Der Therapie mit Lumacaftor + Ivacaftor wurde ein erhöhtes Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil mit anderen Medikamenten zugeschrieben, da Lumacaftor insbesondere CYP3A4 induziert, weshalb Tezacaftor als ein CFTR-Korrektor mit einem geringeren potentiellen Neben- und Wechselwirkungspotential entwickelt wurde [57, 82, 190]. Die Sicherheit und Effektivität der Wirkstoffkombination Tezacaftor + Ivacaftor wurde in mehreren klinischen Studien untersucht [57, 170, 191]. Sie wurde 2018 von der EMA in Europa für die CFTR-Kanal Mutation F508del zugelassen [66].

Darüber hinaus werden Triple-Therapien mit zwei CFTR-Korrektoren und Ivacaftor als CFTR-Potentiator entwickelt, welche die Effektivität der Korrektur der Reifung des CFTR-Kanals weiter erhöhen und so zu einer größeren Verbesserung der Lungenfunktion führen sollen [66]. Die Tripletherapie mit Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor wurde 2020 von der FDA zugelassen und wird von der EMA in Europa derzeit evaluiert [127, 156].

## 1.2. Therapiestudien

Die folgenden Beschreibungen von Therapiestudien, Studiendesigns und Kausalität sind, sofern nicht anders angegeben, angelehnt an das Lehrbuch „Basiswissen Medizinische Statistik“ von Christel Weiß aus 2019 [205].

Therapiestudien dienen in der Medizin unter anderem der Etablierung und Evaluierung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und OP-Verfahren. Ärztliche Handlungen stützen sich in der Praxis in der Regel auf Ergebnisse solcher Studien. Eine mögliche neue Therapie kann zum Beispiel aufgrund theoretischer Überlegungen zu Krankheitsmechanismen oder klinischen Beobachtungen entwickelt werden.

Werden Therapien an Menschen getestet, gilt es die möglichen Risiken für die Probanden so weit wie möglich zu reduzieren. Studien an Menschen unterliegen deshalb einer strengen Regulierung. Zudem werden Therapiestudien in aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt, in denen die Therapie mit

---

zunehmender Erfahrung an größeren Populationen getestet wird. Beispielsweise durchläuft ein neues Arzneimittel in der Entwicklung folgende Phasen:

### **Präklinische Phase**

Zunächst werden Hinweise auf den Wirkmechanismus und Daten bezüglich der Akut- und Langzeittoxikologie gesammelt. Die Durchführung erfolgt in der Regel als Tierversuch oder an Zellkulturen.

### **Phase I**

Wurden in der präklinischen Phase keine toxikologischen Eigenschaften gefunden, wird eine geringe Anzahl gesunder Probanden (10-20 Personen) mit einer stark reduzierten Dosierung des Arzneimittels behandelt. Gesammelte Daten umfassen die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, die Verträglichkeit und mögliche Nebenwirkungen.

### **Phase II**

Nun wird eine geringe Anzahl erkrankter Patienten (bis zu 100 Patienten) behandelt. Das Therapiekonzept wird geprüft und es werden Daten zur Therapiedosierung und Nebenwirkungen gesammelt. Die Studie ist noch von begrenzter Dauer. Gegebenenfalls erfolgt ein Vergleich mit einer Placebogruppe.

### **Phase III**

Anschließend wird eine größere Anzahl von erkrankten Patienten (bis zu mehreren Tausend), teils über mehrere Jahre, mit dem Arzneimittel behandelt. Die Therapie wird mit einer Kontrollgruppe verglichen, gegebenenfalls in mehreren Studienarmen. Ziele sind unter anderem die Erhebung des Sicherheitsprofils, der Nutzen-Risiko- und Dosis-Wirkung-Beziehung. Nach Abschluss der Phase III ist eine Zulassung des Arzneimittels möglich.

### **Phase IV**

Nach Zulassung des Arzneimittels findet die Nachbeobachtung statt. In dieser werden seltene Nebenwirkungen und Langzeitfolgen erfasst, Indikationen abgegrenzt und das Arzneimittel unter Alltagsbedingungen getestet.

Während die Phasen I-III einen streng experimentellen Charakter haben, können in der Phase IV auch reine Anwendungsbeobachtungen erfolgen („Marktbeobachtung“).

### **1.2.1. Studiendesigns und Vergleichsgruppen**

Studien ab der Phase II verfügen wie beschrieben in der Regel über eine Vergleichsgruppe. Diese erhält anstatt der zu testenden Therapie eine Placebothherapie. Ist eine Standardtherapie bereits etabliert und eine Placebothherapie ethisch nicht zu rechtfertigen, wird gegen die etablierte Standardtherapie verglichen. Gegebenenfalls können auch historische Kontrollgruppen herangezogen werden.

Die Einteilung der Patientenpopulation in die Gruppen erfolgt in der Regel randomisiert, um mögliche populationsbedingte Einflussfaktoren auf alle Gruppen gleich zu verteilen. Sofern möglich sind sowohl der Behandler als auch der Behandelte über die Zuteilung in die jeweilige Gruppe im unklaren, also verblindet. Darüber hinaus wird vor Beginn der Studie ein Studienprotokoll entwickelt, welches die wesentlichen Eckpunkte der Studie definiert. Zu diesen zählen unter anderem das Ziel der Studie, der Zeitplan, die Art der Behandlung, Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien, Angaben zur Biometrie, mögliche Mängel der Studie, ethische und rechtliche Aspekte sowie gegebenenfalls Angaben zum Kosten- und Auftraggeber.

Der Goldstandard einer Therapiestudie ist die randomisierte kontrollierte Studie, welche alle oben genannten Aspekte erfüllt.

Bezüglich der Vergleichsgruppen können unterschiedliche spezielle Verfahren verwendet werden, welche im Folgenden beschrieben werden.

#### **Paralleldesign**

Wird jeder Patient ausschließlich einer bestimmten Gruppe zugewiesen, spricht man vom Paralleldesign einer Studie. Die Behandlung der Studiengruppen muss dabei nicht zwangsläufig zeitlich parallel ablaufen. Als Kontrolle für die Therapie dient die separate Kontrollgruppe.

#### **Crossoverdesign**

Wird jeder Patient sowohl der Therapie, als auch der Kontrollgruppe zugeordnet, spricht man vom Crossoverdesign einer Studie. Die Behandlung im Rahmen der jeweiligen Gruppe erfolgt dabei mit einem zeitlichen Abstand. Zwischen den Behandlungsperioden sollte eine therapiefreie Übergangsphase liegen, um Überhangeffekte zu vermeiden. Die Reihenfolge der Behandlungen wird per

---

Randomisierung festgelegt. Jeder Patient stellt in diesem Design seine eigene Kontrolle dar.

### **1.2.2. Kausalität**

Als Kausalität versteht man die Beziehung zwischen Ursache und Wirkung. Ein Zusammenhang zwischen der Ursache *A* und der Wirkung *B* ist klassisch nach dem Philosophen David Hume [95] kausal, wenn

1. *B* immer auf *A* folgt und
2. *B* nicht auftritt, wenn *A* nicht auftritt.

In der Naturwissenschaft wird die Kausalität üblicherweise durch ein Experiment ermittelt. In der Medizin dient dazu in der Regel die randomisierte kontrollierte Studie, wie sie im vorigen Kapitel 1.2.1 beschrieben wurde.

Ist aus ethischen oder praktischen Gründen ein Experiment im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie nicht möglich, muss auf Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden. Da man mit diesen nicht zweifelsfrei eine Kausalität nachweisen kann, wurden Kriterien erarbeitet, um die Kausalität in Beobachtungsstudien einzuschätzen. Die in der Medizin wohl bekanntesten Kriterien wurden von Sir Austin Bradford Hill im Jahr 1963 [93] aufgestellt.

Da sich diese Arbeit mit Therapiestudien beschäftigt, wird auf eine ausführliche Betrachtung der Ermittlung von Kausalität in Beobachtungsstudien verzichtet.

### **1.3. Endpunkte klinischer Studien**

Klinische Studien zu medizinischen Wirkstoffen müssen, insbesondere wenn es sich um Zulassungsstudien für Medikamente handelt, die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffs nachweisen. Dabei fällt der Wahl des primären Endpunkts eine bedeutende Rolle zu: Er muss eindeutig definiert, verlässlich und valide sowie sensitiv für den Effekt der Intervention sein und somit zweifelsfrei einen klinischen Nutzen des Wirkstoffs nachweisen können. Darüber hinaus muss er praktisch gut messbar sein, da ansonsten das Risiko für das Fehlen von Endpunktdaten steigt [76, 195].

---

Zur Wahl stehen dabei klinische Endpunkte wie Überleben, Mortalität oder das Auftreten von Exazerbationen. Zu den klinischen Endpunkten zählen auch Endpunkte, die unmittelbar vom Patienten berichtet werden (Patient-Reported Outcomes, PROs). Endpunkte, die stellvertretend für klinische Endpunkte stehen, werden Surrogatendpunkte genannt [25, 76].

### **1.3.1. Definition**

Die folgenden Definitionen sind dem Glossar „BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource“ der „Biomarker Working Group“ der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und des National Institutes of Health (NIH) entnommen [73].

#### **Klinische Endpunkte**

Die „Biomarker Working Group“ definiert einen klinischen Endpunkt als einen Endpunkt, der beschreibt, wie sich ein Individuum fühlt, funktioniert oder überlebt („An outcome that describes or reflects how an individual feels, functions or survives“). Ein klinischer Endpunkt kann dabei durch einen Kliniker (clinician-reported outcome, ClinRO), einen Beobachter (observer-reported outcome, ObsRO) oder den Patienten selbst (patient-reported outcome, PRO) berichtet werden oder durch die Leistungsfähigkeit eines Patienten, gewisse Aufgaben zu erfüllen, (performance outcome, PerfO) definiert sein.

Ein clinician-reported outcome wird von einem erfahrenen Kliniker erhoben, der den Gesundheitszustand des Patienten erfasst. Endpunkte können dabei Symptome, Verhaltensweisen oder Krankheitsmanifestationen einer Erkrankung sein. Symptome, die nur durch den Patienten erkennbar sind, können nicht direkt erfasst werden. Die Erhebung des klinischen Zustands des Patienten kann dabei auf die körperliche Untersuchung zusammen mit laborchemischen- oder apparativen Untersuchungsmethoden gestützt werden oder durch Anwendung von Scores stattfinden. Im Rahmen der Erhebung findet immer eine medizinische Interpretation des Befunds statt.

Ein klinischer Endpunkt, der nicht durch einen erfahrenen Kliniker oder den Patienten selbst erhoben wird, wird als observer-reported outcome definiert. Beobachter können dabei beispielsweise die Eltern bei Kindern oder Pflegekräfte oder Begleitpersonen kognitiv eingeschränkter Personen sein. Im Gegensatz zu einem clinician-reported outcome findet keine medizinische Interpretation statt.

---

Wird der klinische Endpunkt unmittelbar durch den Patienten selbst erhoben, spricht man von einem patient-reported outcome. Der Endpunkt kann durch eine Selbstauskunft des Patienten oder im Rahmen eines Interviews erhoben werden. Ein patient-reported outcome kann dabei als einziger klinischer Endpunkt Symptome erfassen, die nur dem Patienten selbst bekannt sind. Zudem kann die Bewertung eines Symptoms oder Zustands durch den Patienten in den Endpunkt mit einfließen. Typische Endpunkte sind Schmerzskaleten wie die Numerische Schmerzskaleten (numeric rating scale of pain, NRS), Ereignisaufzählungen durch den Patienten im Rahmen von Logbüchern oder auch der Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Fragebogen.

Klinische Endpunkte, welche auf Basis von standardisierten Aufgaben, die durch den Patienten durchgeführt werden, erhoben werden, werden als performance outcome definiert. Beispiele hierfür sind unter anderem die Messung der Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder die Prüfung der Merkfähigkeit von drei genannten Wörtern bei Demenz [73].

### **Surrogatendpunkte**

Ein Surrogatendpunkt ist ein Endpunkt, der einen direkten klinischen Endpunkt in klinischen Studien ersetzt. Er bestimmt den klinischen Nutzen einer Intervention nicht direkt, sondern es wird davon ausgegangen, dass er den klinischen Nutzen vorhersagen kann. Die „Biomarker Working Group“ teilt Surrogatendpunkte dabei in validierte Surrogatendpunkte (validated surrogate endpoints), wahrscheinlich geeignete Surrogatendpunkte (reasonably likely surrogate endpoints) und mögliche Surrogatendpunkte (candidate surrogate endpoints) ein. Ein Surrogatendpunkt ist dabei in der Regel ein Biomarker, kann aber auch ein klinisches Messverfahren wie ein Lungenfunktionstest sein [76].

Ein Surrogatendpunkt gilt in der Sicht der Gruppe als validiert, wenn es sowohl eine mechanistische Erklärung als auch eine starke Evidenz durch klinische Daten dafür gibt, dass ein Effekt auf den Surrogatendpunkt einen Effekt auf den klinischen Nutzen hat. Gilt ein Surrogatendpunkt als validiert für einen klinischen Nutzen, kann er in Rahmen von Zulassungsstudien für Therapien einen klinischen Endpunkt ersetzen.

Wahrscheinlich geeignete Surrogatendpunkte müssen aufgrund von mechanistischen Überlegungen als auch durch epidemiologische Daten

wahrscheinlich einen Effekt auf den klinischen Nutzen vorhersagen. Ihnen fehlt die Evidenz aus klinischen Studien, um als validierte Surrogatendpunkte zu gelten. Sie können im Rahmen von beschleunigten Zulassungsverfahren klinische Endpunkte ersetzen, wovon sowohl die FDA, als auch die EMA Gebrauch machen, was im Folgenden noch besprochen wird (siehe Kapitel 1.3.4, Seite 29 ff.).

Mögliche Surrogatendpunkte sind Endpunkte, bei denen die Vorhersagekraft auf den klinischen Nutzen noch evaluiert wird [73].

Neben dieser Definition der „Biomarker Working Group“ existieren weitere Definitionen, unter anderem von Fleming und Powers [76] und Ciani et al. [25], welche ähnliche Anforderungen an einen Surrogatendpunkt stellen und im Rahmen der Validierung von Surrogatendpunkten in Kapitel 1.3.3 (Seite 26 ff.) dargestellt sind.

### **Biomarker**

Ein Biomarker ist ein Indikator eines biologischen oder pathogenen Prozesses oder einer biologischen Reaktion auf eine Exposition oder Intervention, wie einer therapeutischen Intervention. Er kann von molekularer, histologischer, radiographischer oder physiologischer Natur sein. Ein Biomarker stellt im Kontrast zu einem klinischen Endpunkt keine Bewertung dar, wie sich ein Individuum fühlt, funktioniert oder überlebt. Es existieren folgende Kategorien von Biomarkern: Risiko Biomarker, diagnostische Biomarker, Biomarker zum Monitoring, prognostische Biomarker, prädiktive Biomarker, pharmakodynamische Biomarker und Sicherheits-Biomarker [73].

### **1.3.2. Vor- und Nachteile von Surrogatendpunkten**

Surrogatendpunkte bieten eine Reihe von Vorteilen bei der Verwendung in klinischen Studien, ihre Anwendung birgt aber auch Gefahren. Fleming und Powers [76] und Ciani et al. [25] haben sich mit der Verwendung von Surrogatendpunkten in klinischen Studien auseinandergesetzt und ihre Vorteile und Nachteile dargestellt.

#### **Vorteile**

Auch wenn aus klinischen Endpunkten ein direkter klinischer Nutzen abgeleitet werden kann, würde ihre ausschließliche Nutzung in klinischen Studien sehr

---

lange und große Studien erfordern, die eventuell sogar nicht praktisch umsetzbar wären. Besonders „harte“ Endpunkte, wie die Mortalität, erfordern sehr lange Beobachtungszeiträume und können außerdem in einem definierten Beobachtungszeitraum so selten auftreten, dass eine sehr große Teilnehmerzahl erforderlich wäre, um einen statistisch signifikanten Effekt zu zeigen [19]. Dies gilt insbesondere in frühen Erkrankungsstadien. Durch die Verwendung eines Surrogatendpunkts, der den klinischen Endpunkt voraussagen kann, kann sowohl die Studiendauer, als auch die Teilnehmerzahl von klinischen Studien reduziert werden [209]. Das erlaubt es zum einen, effizientere klinische Studien im Sinne der Wirtschaftlichkeit zu konzipieren, und zum anderen, dass Patienten schneller Zugang zu neuen Therapien erhalten.

Während klinische Endpunkt häufig diskret sind, sind Surrogatendpunkte häufig kontinuierlich und werden wiederholt erhoben, was die statistische Power (Kraft) um signifikante Behandlungseffekte zu zeigen erhöht.

Obige Überlegungen sind insbesondere für die Entwicklung von Therapien bei seltenen Erkrankungen relevant, da besonders bei diesen Erkrankungen nur ein begrenztes Kollektiv potentieller Studienteilnehmer zur Verfügung steht. Auch die finanziellen Ressourcen können eingeschränkt sein. Miyamoto und Kakkis [120] konnten zeigen, dass durch den Einsatz von Surrogatendpunkten statt klinischen Endpunkten in Zulassungsstudien von Medikamenten zur Therapie seltener Erkrankungen die Kosten für die Zulassung um bis zu 62% gesenkt werden können.

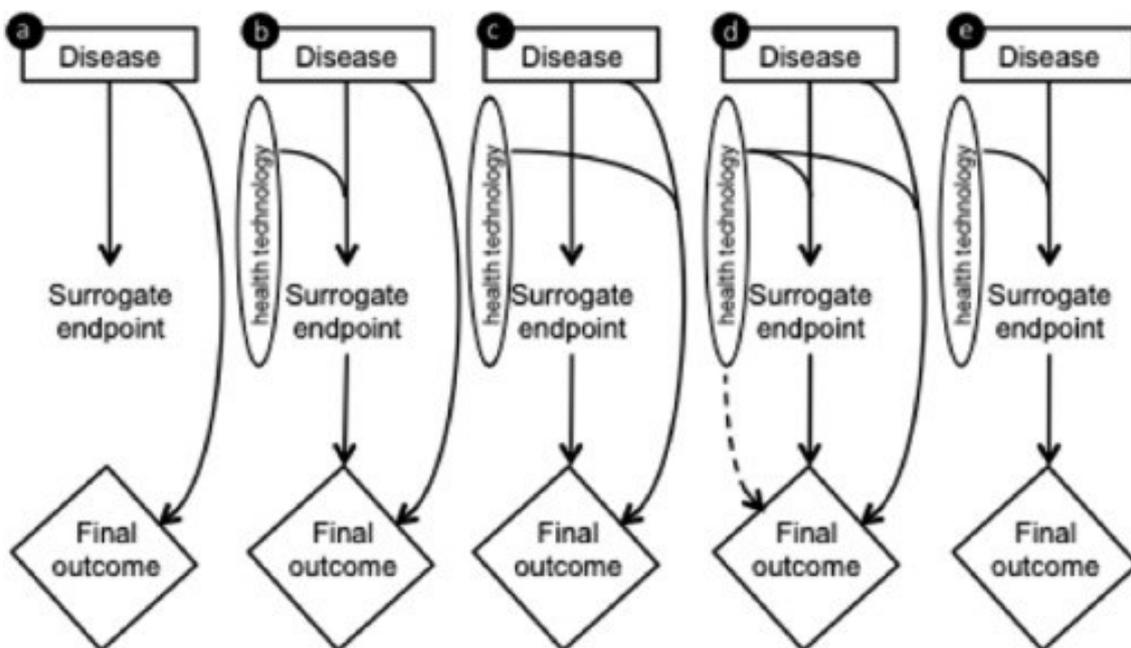
Der Einsatz von Surrogatendpunkten kann darüber hinaus aus ethischen Gründen sinnvoll sein. So kann die Schwere der Erkrankung, der Mangel an alternativen Therapien oder die Schwierigkeit, den klinischen Endpunkt zu untersuchen, die Akzeptanz eines Surrogatendpunkts beeinflussen [23].

### **Nachteile**

Das Problem bei der Verwendung von Surrogatendpunkten besteht darin, dass aus ihnen nicht direkt ein klinischer Nutzen abgelesen werden kann. Bei der Auswertung muss also immer abgewogen werden, inwiefern der Surrogatendpunkt den klinischen Endpunkt voraussagen kann. Dabei ist es nicht ausreichend, dass eine (starke) Korrelation zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt besteht, da daraus noch keine Kausalität abgeleitet

werden kann. Denn auch wenn eine (starke) Korrelation besteht, muss erst gezeigt werden, dass das, was durch den Surrogatendpunkt gemessen wird, auch kausal an der Krankheitsentstehung beteiligt ist. Fleming und DeMets haben das 1996 in der Aussage „A correlate does not a surrogate make“ (Ein Korrelat ist noch kein Surrogat) prägnant ausgedrückt [74].

Fleming und DeMets haben weiterhin fünf Beispiele genannt, welche zu einer Fehlinterpretation des Surrogatendpunkts in Bezug auf den klinischen Nutzen aufgrund einer falschen Einschätzung der Kausalität führen können. Sie werden im Folgenden dargestellt und in Abbildung 1.2 (Seite 25) zusammengefasst:



Quelle: [25]

Die Abbildung zeigt mögliche Fehlerquellen von Surrogatendpunkten. Die Beschreibung der einzelnen Fehlerquellen findet sich im Text.

**Disease:** Erkrankung; **Surrogate Endpoint:** Surrogatendpunkt; **health technology:** Intervention; **Final outcome:** Klinischer Endpunkt

**Abbildung 1.2: Fehlerquellen von Surrogatendpunkten**

Zunächst kann ein Surrogatendpunkt wie oben erwähnt nicht kausal an der Krankheitsentwicklung beteiligt sein (Abbildung 1.2.a).

Gibt es mehrere kausale Pathomechanismen der Krankheitsentstehung kann es sein, dass der Surrogatendpunkt lediglich in einem der Mechanismen liegt.

---

Beeinflusst die zu untersuchende Intervention nur den Mechanismus, in dem der Surrogatendpunkt liegt, kann es zu einem falsch positiven Ergebnis kommen (Abbildung 1.2.b).

Beeinflusst die Intervention andersherum den Pathomechanismus, der nicht durch den Surrogatendpunkt erfasst wird, kann das Ergebnis falsch negativ ausfallen (Abbildung 1.2.c).

Auch kann es sein, dass die Intervention den klinischen Endpunkt über einen vorher nicht bekannten Weg beeinflusst, der nicht direkt Teil der Krankheitsentstehung ist („off target effect“, Abbildung 1.2.d). Ein oft zitiertes Beispiel für das Versagen eines Surrogatendpunkts war die Zulassung der Antiarrhythmika Encainide und Flecainid in den USA. Die Antiarrhythmika senkten zwar die Inzidenz von Arrhythmien nach Myokardinfarkten, allerdings wurde eine erhöhte Mortalität nach Therapie mit Encainide und Flecainid nach Zulassung der Wirkstoffe festgestellt. Eine anschließende kontrollierte Studie konnte zeigen, dass die beiden Antiarrhythmika die Mortalität in der Therapiegruppe verdreifachten. Als Erklärung für die Diskrepanz der Ergebnisse wurde ein oben beschriebener „off target effect“ vermutet [61, 192].

Selbst wenn der Surrogatendpunkt auf dem einzigen Weg der Krankheitsentwicklung liegt und somit den gesamten Effekt der Intervention auf den klinischen Endpunkt erfasst, kann es dennoch zu einer Fehlinterpretation des Ergebnisses kommen, da die Effektstärke der Intervention auf den Surrogatendpunkt und den klinischen Endpunkt unterschiedlich sein kann (Abbildung 1.2.e).

Ciani et al. führen zwei Reviews an, die zeigen, dass Studien, die als primären Endpunkt einen Surrogatendpunkt haben, häufiger einen positiven Behandlungseffekt zeigen als Studien, die einen klinischen primären Endpunkt haben (67% vs. 54%,  $P = 0,02$ ; 62% vs. 37%,  $P < 0,01$ ) [24, 155].

### **1.3.3. Validierung von Surrogatendpunkten**

Um die nicht von der Hand zu weisenden Vorteile des Einsatzes von Surrogatendpunkten in klinischen Studien sicher nutzen zu können, ist es erforderlich, einen passenden Surrogatendpunkt zu finden und diesen für den gewünschten Zweck zu validieren.

---

Die „Internationale Konferenz über die Harmonisierung von technischen Voraussetzungen für die Registrierung von Pharmazeutika für die Anwendung am Menschen“ (International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH) stellt in ihrer Richtlinie „Statistische Prinzipien für klinische Studien“ (Statistical principles for clinical trials) [96] drei praktische Anforderungen an einen validen Surrogatendpunkt:

1. Es muss eine biologische Plausibilität für den Zusammenhang zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt bestehen.
2. Der Surrogatendpunkt muss in epidemiologischen Studien einen prognostischen Wert für den klinischen Endpunkt gezeigt haben.
3. Es muss Evidenz von klinischen Studien dafür bestehen, dass der Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt dem Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt entspricht.

Fleming und Powers 2012 stellen ähnliche Anforderungen an einen validen Surrogatendpunkt, fügen aber noch als zusätzlichen Punkt an, dass sämtliche „off target effects“, die den klinischen Endpunkt außerhalb der Pathophysiologie der untersuchten Erkrankung beeinflussen, bekannt sein müssen [76]:

1. Die prinzipiellen Wege, wie eine Krankheit den klinischen Endpunkt („how a patient feels, functions or survives“) beeinflusst, müssen bekannt sein.
2. Der Umfang, in dem ein Behandlungseffekt auf den Biomarker den bedeutenden „on-target“ Effekt der Intervention durch die bekannten Wege der Pathophysiologie der Erkrankung [auf den klinischen Endpunkt] erfasst, muss bekannt sein.
3. Alle „off-target“ Effekte der Intervention, die einen relevanten Effekt auf den klinischen Endpunkt haben, und nicht durch den Biomarker erfasst werden, müssen bekannt sein.

Ciani et al. liefern ein dreischrittiges Vorgehen, wie ein valider Surrogatendpunkt gefunden werden kann [25]:

Im ersten Schritt soll beurteilt werden, auf welcher Datengrundlage die Evidenz für die Validität eines Surrogatendpunkts beruht. Dafür wurde eine dreischichtige

---

Kategorisierung von Surrogatendpunkten präsentiert, wie sie in Tabelle 1.4 (Seite 29) dargestellt ist.

In einem zweiten Schritt empfehlen die Autoren, die Stärke der Assoziation zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt zu bestimmen. Für einen Surrogatendpunkt des Level 1 wird in der Regel eine Metaanalyse aller verfügbaren randomisiert kontrollierten Studien benötigt. Daraus lassen sich zum einen die Assoziation zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt sowie zum anderen die Assoziation zwischen dem Behandlungseffekt der Intervention auf den Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt ermitteln.

Im dritten Schritt soll das Verhältnis zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt quantifiziert werden. Dies geschieht durch Abschätzung des sogenannten „Surrogate Threshold Effekts“, der die Größe des Behandlungseffekts auf den Surrogatendpunkt angibt, die einen statistisch signifikanten oder zumindest klinisch relevanten Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt vorhersagen kann.

Für Ciani Schritte zwei und drei existieren verschiedene statistische Modelle. Ein Modell, das informationstheoretische Modell, wurde 2007 von Alonso und Molenberghs entwickelt [2]. Dieses in dieser Arbeit angewandte statistische Modell wird im Methodenteil in Kapitel 3.3 ab Seite 47 genauer dargestellt. Einen Überblick über bis dahin verfügbaren statistischen Modelle liefert ein Review von Weir und Walley aus dem Jahr 2006 [204].

Basierend auf dieser Vorgehensweise der Validierung eines Surrogatendpunkts klassifizieren Ciani et al. Surrogatendpunkte in drei Level, welche in Tabelle 1.4 (Seite 29) aufgeführt sind.

**Tabelle 1.4: Ciani et al.**

<b>Level</b>	<b>Erforderliche Evidenz</b>	<b>Quelle der Evidenz</b>
<b>1</b>	Der Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt entspricht dem Behandlungseffekt auf den finalen Endpunkt	Randomisiert kontrollierte Studien, die zeigen, dass Änderungen im Surrogatendpunkt mit angemessenen Änderungen im finalen Endpunkt assoziiert sind
<b>2</b>	Es besteht eine konsistente Korrelation zwischen dem Surrogat- und finalen Endpunkt	Epidemiologische Studien und Beobachtungsstudien
<b>3</b>	Die Verbindung zwischen dem Surrogat- und finalen Endpunkt ist biologisch plausibel	Pathophysiologische Studien und Verständnis des Krankheitsprozesses

Ciani et al. teilen Surrogatendpunkte in drei Level ein. Die Einteilung erfolgt nach der verfügbaren Evidenz sowie der Qualität der Quelle der Evidenz.

**Quelle: [25]**

### 1.3.4. Verwendung von Surrogatendpunkten in

#### **Zulassungsverfahren von Medikamenten durch die EMA und die FDA**

Die European Medical Agency (EMA) und die US Food and Drug Administration (FDA), die für die Zulassung medizinischer Produkte in der Europäischen Union beziehungsweise in den USA zuständig sind, haben jeweils beschleunigte Zulassungsverfahren entwickelt, bei denen Surrogatendpunkte eine zunehmende Rolle spielen [25].

#### **European Medical Agency**

Die EMA bietet zwei beschleunigte Verfahren für die Zulassung von medizinischen Produkten, die „bedingte Zulassung“ (conditional marketing authorisation, CMA) und die „beschleunigte Bewertung“ (accelerated assessment).

---

Die bedingte Zulassung medizinischer Produkte ist möglich, wenn das Nutzen-Risiko Verhältnis des Produkts positiv ist, es wahrscheinlich ist, dass der Antragssteller umfassende Daten nachliefern kann, ein bislang unerfülltes medizinisches Bedürfnis erfüllt wird und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit durch die frühere Verfügbarkeit des Produkts die Risiken durch fehlende Daten überwiegt [70].

Die beschleunigte Bewertung kann die Evaluationsphase eines Zulassungsverfahrens von bis zu 210 Tagen auf 150 Tage verkürzen. Voraussetzung für die beschleunigte Bewertung ist, dass das Medikament von bedeutendem öffentlichen gesundheitlichen Interesse ist und es sich um eine therapeutische Innovation handelt [69].

Schuster et al. 2019 untersuchten die verwendeten primären Endpunkte in den Zulassungsstudien von medizinischen Produkten, die in den Jahren 2011 bis 2018 durch eine bedingte Zulassung oder eine beschleunigte Bewertung durch die EMA zugelassen wurden. Sie fanden 51 zugelassene Produkte, von denen fünf (10%) einen klinischen primären Endpunkt und 46 (90%) einen Surrogatendpunkt als primären Endpunkt in ihren Zulassungsstudien verwendeten. Die Surrogatendpunkte wurden hinsichtlich der Kriterien von Ciani et al. 2017 (Tabelle 1.4, Seite 29) und Fleming und Powers 2012 bewertet. Dabei zeigte sich, dass keine Zulassungsstudie einen validierten Surrogatendpunkt als primären Endpunkt verwendete. Von insgesamt 49 Zulassungsstudien mit Surrogatendpunkten waren 30 (61%) Surrogatendpunkte auf Level 3 nach Fleming und Powers 2012 (entspricht Level 2 nach Ciani et al. 2017) und 46 (94%) Surrogatendpunkte auf Level 4 nach Fleming und Powers 2012 (entspricht Level 3 nach Ciani et al. 2017) [25, 76, 179].

### **US Food and Drug Administration**

Die FDA bietet vier beschleunigte Zulassungsverfahren für Medikamente an: Das „Fast Track“ (Überholspur), „Breakthrough Therapy“ (Durchbruchtherapie), „Accelerated Approval“ (Beschleunigte Zulassung) und „Priority Review“ (vorrangige Prüfung) Programm [193].

Das „Accelerated Approval“ Programm erlaubt die Zulassung von medizinischen Produkten auf Grundlage von Zulassungsstudien, die Surrogatendpunkte als primäre Endpunkte verwenden. Voraussetzung für eine Zulassung nach diesem

Programm ist, dass das Medikament eine schwere oder lebensgefährliche Erkrankung („serious or lifethreatening illness“) behandelt und einen bedeutenden therapeutischen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungen für den Patienten bietet. Ein gewählter Surrogatendpunkt muss für eine Zulassung nach diesem Programm mindestens ein „wahrscheinlich geeigneter Surrogatendpunkt“ („reasonably likely surrogate endpoint“) sein (vgl. Kapitel 1.3.1 ab Seite 21 für die Definition von Surrogatendpunkten). Außerdem muss in einer Bestätigungsstudie nach Zulassung der Effekt auf einen klinischen Endpunkt nachgewiesen werden [194]. Diese Bestätigungsstudien stellten sich in der Vergangenheit jedoch als problematisch heraus, da teilweise bis zu zehn Jahre zwischen Zulassung des Produkts nach dem „Accelerated Approval“ Programm und der Bestätigungsstudie vergingen oder Produkte trotz eines in der Bestätigungsstudie nur minimal nachgewiesenen Behandlungseffekt weiter zugelassen blieben [75].

Eine Untersuchung von Downing et al. aus dem Jahr 2014 [59] kam zu dem Ergebnis, dass die FDA zwischen 2005 und 2012 insgesamt 188 Produkte für 206 Indikationen zuließ, von denen für 91 Indikationen (45,3%) die Zulassung ausschließlich aufgrund einer klinischen Studie, die einen Surrogatendpunkt als primären Endpunkt hatte, erfolgte.

### **1.3.5. Endpunkte bei klinischen Studien über zystische Fibrose**

Unter dem Dach der „Cystic Fibrosis Foundation“ wurden bereits in den frühen 1990er Jahren Endpunkte für klinische Studien zu zystischer Fibrose ausgewertet und nach Verbesserungen geforscht [151]. Mit dem Beginn der klinischen Erprobung von CFTR-Modulatoren, welche erstmals nicht nur Symptome der zystischen Fibrose behandelten, sondern einen kausalen Therapieansatz boten, rückte die evidenzbasierte Anwendung von Studienendpunkten weiter in den Fokus der Forschung. Bedingt durch die Tatsache, dass es sich bei der zystischen Fibrose um eine seltene Erbkrankheit handelt, mussten Endpunkte verwendet werden, welche sowohl sicher die Effizienz neuer Therapeutika belegen konnten, als auch bei der begrenzten Anzahl von möglichen Studienteilnehmern anwendbar waren. Zudem mussten neue Endpunkte gefunden werden, da definitive klinische Endpunkte wie

„Überleben“, aber auch das Auftreten Pulmonaler Exazerbationen mit der steigenden Lebenserwartung an Sensitivität verloren [115].

Im Rahmen des Jahrestreffens 2006 des „Therapeutics Development Network“ der „Cystic Fibrosis Foundation“ wurden bestehende und mögliche Endpunkte für klinische Studien zu zystischer Fibrose zusammengestellt und bewertet [115, 150, 167]. Dabei wurden die Endpunkte in „Klinische Endpunkte“, „Surrogatendpunkte“ und „Biomarker“ eingeteilt [115]. Auf Grundlage dieser Zusammenstellung werden diese Endpunkte im Folgenden dargestellt.

### **1.3.5.1. Klinische Endpunkte**

#### **Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungsrate und Antibiotikabedarf**

Pulmonale Exazerbationen, die Hospitalisierungsrate und der damit einhergehende therapeutische Bedarf an (intravenösen) Antibiotika stellen intermediäre klinische Endpunkte für den letztlich absoluten klinischen Endpunkt „Überleben“ dar. Der Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ hat sich dabei als der gängigste dieser Endpunkte für klinische Studien zu zystischer Fibrose etabliert.

Die Zahl der Pulmonale Exazerbationen spricht auf Interventionen wie die Therapie mit CFTR-Modulatoren an und stellt als klinischer Endpunkt einen „harten“ Endpunkt dar. Jedoch hat sie einige Nachteile. So ist eine Pulmonale Exazerbation bis heute nicht allgemeingültig definiert, es existieren verschiedene Definitionen [80, 149, 165]. Eine frühe Definition für Pulmonale Exazerbationen von Fuchs et al. 1994 [80], wie sie auch in den im Ergebnisteil gefundenen Studien zu CFTR-Modulatoren in leicht abgewandelter Form angewandt wurde, ist in Tabelle 1.5 (Seite 33) dargestellt. Zudem bietet der Endpunkt keine hohe Sensitivität bei jungen Patientenpopulationen, da Pulmonale Exazerbationen bei jungen Patienten mit zystischer Fibrose generell selten auftreten [149]. Darüber hinaus können Pulmonale Exazerbationen als absolute Anzahl pro Gruppe, Anzahl an Patienten mit oder ohne Pulmonaler Exazerbation, Anzahl an Exazerbationen pro Zeitraum oder als Zeit bis zur ersten Pulmonalen Exazerbation sehr heterogen angegeben werden, was eine Vergleichbarkeit zwischen mehreren Studien erschwert, wie in Kapitel 4.2.4 (Seite 72) dargestellt.

---

**Tabelle 1.5: Definition einer Pulmonalen Exazerbation**

---

Eine Pulmonale Exazerbation liegt vor, wenn eine Änderung der (intravenösen)<sup>1</sup> antibiotischen Therapie aufgrund von mindestens vier der zwölf folgenden Zeichen/Symptome erfolgte:

---

- Veränderungen im Sputum
  - Neu aufgetretene oder zugenommene Hämoptoe
  - Zugenommener Husten
  - Zugenommene Dyspnoe
  - Unbehagen, Abgeschlagenheit (Fatigue) oder Lethargie
  - Körpertemperatur über 38° Celsius
  - Anorexie oder Gewichtsverlust
  - Schmerzhaft oder empfindliche Nasennebenhöhlen
  - Veränderungen des Nasennebenhöhlenabflusses
  - Veränderungen im Körperlichen Untersuchungsbefund des Thorax
  - Abnahme der Lungenfunktion um mindestens 10%
  - Radiologische Zeichen einer pulmonalen Infektion
- 

<sup>1</sup>im Original wird nur die intravenöse Antibiotikatherapie erwähnt, während in den gefundenen Studien zu CFTR-Modulatoren auch die orale und inhalative Antibiotikatherapie eingeschlossen ist

Quelle: [80]

---

**Lebensqualität**

Die Erhebung der Lebensqualität im Rahmen von klinischen Studien stellt als ein „patient reported outcome“ (Vom Patienten berichteter Endpunkt; PRO) einen weiteren klinischen Endpunkt dar. PROs wurden von der FDA als wichtige Endpunkte für den Nachweis der Effektivität von sich in klinischer Erprobung befindlichen Therapeutika definiert [78].

Mit dem Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) steht ein standardisierter und validierter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zystischer Fibrose zur Verfügung, der im Kapitel 1.1.5.3 ab Seite 9 bereits beschrieben wurde.

## **Körpermaße**

Die Erhebung der Körpermaße wie der Körpergröße, des Körpergewichts und des Body Mass Index (BMI), insbesondere in deren Verlauf, sind als klinischer Endpunkt besonders für Langzeitstudien als auch für Studien an Kindern unter sechs Jahren relevant. Sie stellen den Ernährungszustand sowie die körperliche Entwicklung der heranwachsenden Kinder dar.

### **1.3.5.2. Surrogatendpunkte**

#### **Spirometrie (FEV1)**

Die Spirometrie, insbesondere die Erhebung der FEV1 und der ppFEV1 (beide im Folgenden als FEV1 zusammengefasst) sind im Kapitel 1.1.5.3 ab Seite 9 bereits beschrieben.

Im Rahmen der zystischen Fibrose ist die FEV1 ein häufig genutzter Endpunkt. In allen im Rahmen der Literatursuche für diese Doktorarbeit gefundenen Medikamentenstudien zu CFTR-Modulatoren fand sich die FEV1 als Endpunkt (Kapitel 4.2.4; Seite 72 ff.). Es finden sich mehrere Studien, welche retrospektiv eine Korrelation zwischen der FEV1 beziehungsweise der Rate der Abnahme der FEV1 und dem Überleben von an zystischer Fibrose erkrankten Patienten beschreiben [8, 37, 38, 52, 101, 111, 114, 119, 175, 176]. Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt die FEV1 als Endpunkt für die Effektivität von Therapeutika bei zystischer Fibrose [71].

In einem 2016 erschienen systematischen Review [88] fanden die Autoren 39 Artikel, welche den Zusammenhang zwischen der FEV1 und dem Voranschreiten der Lungenerkrankung bei zystischer Fibrose untersuchten. Die gefundenen Studien zeigten eine gewisse Variation im Zusammenhang zwischen der FEV1 und dem Voranschreiten der Lungenerkrankung, welche teilweise durch den Einfluss von Risikofaktoren wie einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, dem pankreatischen Status und Geschlecht des Patienten, aber auch durch die Verwendung unterschiedlicher Analysemethoden erklärt werden konnten.

Ein systematisches Review von Schuster Bruce et al. aus 2019 [179], das die Verwendung von Surrogatendpunkten für die Zulassung von Medikamenten durch die EMA untersuchte, schloss auch die Zulassung von Ivacaftor durch die EMA ein. Es wurden keine Studien gefunden, die die Validität der FEV1 als

---

Surrogatendpunkt bei zystischer Fibrose nachweisen. Die Autoren schätzten die FEV1 als Surrogatendpunkt bei zystischer Fibrose als einen nichtvalidierten Surrogatendpunkt ein, der aber mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit einen klinischen Benefit voraussagen kann (Level 3 nach Fleming und Powers) beziehungsweise bei dem eine konsistente Assoziation zwischen Surrogatendpunkt und klinischem Endpunkt besteht (Level 2 nach Ciani).

### **Spirometrie bei kleinen Kindern**

Da die spirometrischen Verfahren, welche zur Bestimmung der FEV1 durchgeführt werden müssen, eine aktive Mitarbeit der Patienten erfordert, ist eine Durchführung dieser Verfahren erst ab einem Alter von ca. sechs Jahren möglich. Um auch bei jüngeren Patienten spirometrische Messungen durchführen zu können, wurden Verfahren entwickelt, welche nicht auf die aktive Mitarbeit des Patienten angewiesen sind [22, 51, 166].

### **Thoraxbildgebung**

Die Thoraxbildgebung ist prinzipiell mittels konventionellem Röntgen, der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) möglich, wobei die CT-Bildgebung hierbei die größte Bedeutung besitzt [51].

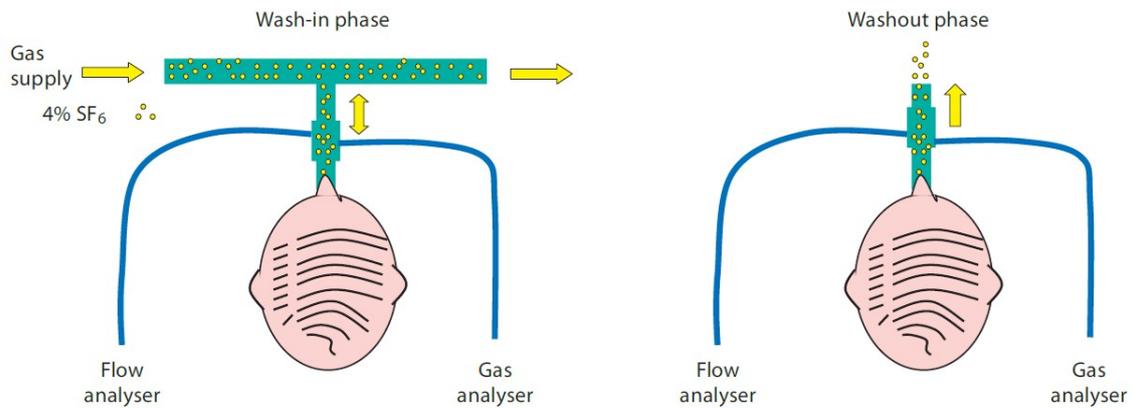
Die CT-Bildgebung zeigt in einigen Studien eine höhere Sensitivität bei der Detektion früher Lungenschäden als die Spirometrie [18, 112, 113, 186].

### **Lung Clearance Index**

Der Lung Clearance Index (LCI) wird im Rahmen des „multiple breath inert gas washout“ (MBW) bestimmt. Dabei wird ein Tracer-Gas verwendet, welches entweder extern (Sulfur Hexafluorid, Helium) oder intern sein kann (Stickstoff). Der Proband wird über eine geschlossene Atemmaske an das Testsystem angeschlossen. Dieses besteht aus einem Spirometer, einem Sensor für das Tracer-Gas sowie der Zufuhr für das Tracer-Gas beziehungsweise Sauerstoff bei Verwendung eines internen Tracer-Gases.

Bei Verwendung eines externen Tracer-Gases inhaliert der Proband das Tracer-Gas, bis eine stabile Konzentration des Tracer-Gases in der Ausatemluft erreicht ist. Nach dieser Vorbereitungsphase (oder Einwaschphase) wird die Zufuhr des Tracer-Gases abgestellt. In der nun folgenden Auswaschphase wird die

Konzentration des Tracer-Gases in der Ausatemluft kontinuierlich gemessen, bis die endtidale Konzentration des Tracer-Gases  $1/40$  der Ausgangskonzentration erreicht hat.



Quelle: [161]

Bei einem Kind wird der Lung Clearance Index (LCI) im Rahmen des „multiple breath inert gas washout“ (MBW) bestimmt. Das Kind atmet ein Tracer-Gas durch die dicht sitzende Maske ein und aus. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist es, dass keine aktiven Atemmanöver erforderlich sind, so dass das Verfahren auch bei kleinen Kindern angewandt werden kann.

**Wash-in phase:** Einwaschphase; **Washout phase:** Auswaschphase; **Gas supply:** Gaszufuhr;  **$\text{SF}_6$ :** Sulfur Hexafluorid; **Flow analyser:** Spirometer; **Gas analyser:** Gassensor

**Abbildung 1.3: Multiple breath inert gas washout - Aufbau**

Bei Verwendung von Stickstoff als Tracer-Gas, der mit einer Konzentration von 80% in der Raumluft vorliegt und somit als internes Tracer-Gas bezeichnet werden kann, fällt die Einwaschphase weg. Stattdessen inhaliert der Proband

---

unter kontinuierlicher Messung der Stickstoffkonzentration in der Ausatemluft einhundertprozentigen Sauerstoff, bis die endtidale Stickstoffkonzentration 1/40 der Ausgangskonzentration erreicht hat.

Bei beiden Verfahren wird der Atemfluss kontinuierlich mit einem Spirometer gemessen, wobei der Proband ausschließlich entspannt atmen muss.

Durch Messung der endtidalen Konzentrationen des Tracer-Gases zu Beginn und Ende der Auswaschphase kann die funktionale Residualkapazität (FRC) der Lunge bestimmt werden. Der Lung Clearance Index (LCI) beschreibt, wie oft die FRC umgesetzt wurde, um das Volumen auszuatmen, das zum Erreichen von 1/40 der Ausgangskonzentration des Tracer-Gases nötig war [162, 187].

Der LCI bietet zwei Vorteile gegenüber der Bestimmung der FEV1 mittels konventioneller Spirometrie. Zum einen ist das Verfahren bei kleinen Kindern anwendbar, da diese keine aktiven Atemmanöver ausführen müssen, sondern lediglich passiv weiteratmen müssen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die FEV1 bis in die zweite Lebensdekade im Normbereich bleiben kann, während CT-morphologisch schon Lungenschäden darstellbar sind [17, 98, 103]. Zweitens konnte gezeigt werden, dass der LCI über alle Altersgruppen hinweg ein früherer Indikator für einen Lungenschaden als die FEV1 zu sein scheint [108].

Der LCI wird aber noch nicht routinemäßig in klinischen Studien sowie im klinischen Alltag bestimmt, da die Aussagekraft weiter validiert werden muss sowie kommerziell verfügbare Systeme entwickelt werden müssen. Er stellt einen möglichen Endpunkt für klinische Studien, die in der frühen Krankheitsphase der zystischen Fibrose durchgeführt werden, dar [187].

### **1.3.5.3. Biomarker**

Biomarker spielen vor allem in frühen Entwicklungsphasen von möglichen Therapeutika eine wichtige Rolle, da durch sie potentielle Wirkstoffe effizient gescreent werden können, welche dann in klinischen Studien weiter erprobt werden können. Sie müssen aus diesem Grund keine validierten Surrogatendpunkte sein. Auch in späteren Studienphasen können sie sinnvolle Endpunkte darstellen, da durch sie ein tieferes Verständnis über die

---

biochemischen Grundlagen erlangt werden kann und durch sie Probanden, die potentiell auf die Therapie ansprechen, ermittelt werden können [115].

### **Bakterielle Besiedelung**

Die bakterielle Besiedelung der Atemwege, insbesondere mit *Pseudomonas aeruginosa*, stellt einen Risikofaktor für ein schlechteres klinisches Ergebnis dar. In einer Studie über Tobramycin, einem inhalativen Antibiotikum, konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* die FEV1 der Probanden erhöhte und Exazerbationen reduzierte [115, 152].

### **Entzündungsmarker**

Entzündungsmarker wie Neutrophile und Eosinophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Mastzellen, Zytokine wie unterschiedliche Interleukine und andere Marker können aus dem Sputum oder einer bronchoalveolären Lavage gewonnen werden. Ihr Anwendungsbereich liegt insbesondere in frühen klinischen Studien zu Wirkstoffen zur Therapie der zystischen Fibrose und dem Verständnis biochemischer und pharmakologischer Zusammenhänge im Rahmen von möglichen Therapien [173].

### **CFTR-Funktionsparameter (nasale Potentialdifferenz und Schweißtest)**

Die Funktionsweise dieser Tests wurde bereits in Kapitel 1.1.5.1 ab Seite 5 dargestellt. In vivo können sie im Rahmen klinischer Studien zu möglichen Therapeutika bei zystischer Fibrose als zusätzliche Surrogatendpunkte eingesetzt werden [168].

### **Mukoziliäre Clearance**

Mit Hilfe eines Markers wie Technetium-99m–markiertes Eisenoxid, Humanes Serumalbumin oder Technetium Sulfur Colloid kann die Mukoziliäre Clearance radiologisch bestimmt werden. Die Bestimmung erlaubt eine genauere Lokalisierung von Lungendefekten, die die Mukoziliäre Clearance beeinflussen [54]. Die Bestimmung stellt einen möglichen Surrogatendpunkt für zukünftige Studien dar und bedarf der weiteren Validierung und Standardisierung [55].

---

## 2. Forschungsziele

Wie in der Einleitung dargestellt, wurden in den letzten Jahren für einige der ursächlichen Gendefekte der zystischen Fibrose kausale Therapien mittels CFTR-Modulatoren zugelassen. Im Rahmen dieser Zulassungen wurden mehrere klinische Studien durchgeführt, welche die Sicherheit und Effektivität dieser CFTR-Modulatoren belegen sollten.

Ein wichtiger Endpunkt zur Bestimmung der Effektivität der Interventionen dieser Studien war die Bestimmung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), welche häufig in Relation zur erwarteten altersspezifischen FEV<sub>1</sub> als „Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität“ (ppFEV<sub>1</sub>) angegeben wurde. Der Bestimmung der FEV<sub>1</sub> und damit der ppFEV<sub>1</sub> liegt wie dargestellt ein standardisiert durchführbarer Lungenfunktionstest zu Grunde. Die ppFEV<sub>1</sub> ist dabei wie in Kapitel 1.3.5.2 (Seite 34 ff.) dargestellt nicht als klinischer Endpunkt für die Effektivität einer Intervention anzusehen, wie es beispielsweise die Reduktion von krankheitsspezifischen Exazerbationen, die Verlängerung der Lebenszeit oder die Verbesserung der Lebensqualität wäre. Die ppFEV<sub>1</sub> ist in diesem Zusammenhang stattdessen als ein sogenannter Surrogatendpunkt zu sehen, der nur indirekt einen Rückschluss auf klinische Endpunkte wie die oben genannten Endpunkte geben kann. Um valide Schlüsse aus Studien ziehen zu können, die Surrogatendpunkte als Endpunkte verwenden, ist, wie in Kapitel 1.3.3 (Seite 26 ff.) dargestellt wurde, eine Validierung dieser Surrogatendpunkte erforderlich.

---

Diese Arbeit soll daher

1. eine Möglichkeit zur Validierung von Surrogatendpunkten, wie der ppFEV1, mittels eines statistischen Modells aufzeigen, welches 2007 von Alonso und Molenberghs veröffentlicht wurde [2]. Dieses von den Autoren „informationstheoretische Modell“ genannte Modell erfordert zur Validierung eines Surrogatendpunkts Daten aus randomisiert kontrollierten Therapiestudien. Daher soll
2. eine Übersicht über randomisiert kontrollierte klinische Studien zu CFTR-Modulatoren erstellt werden, die sich für die Anwendung des informationstheoretischen Modells eignen. Schließlich soll
3. das vorgestellte Modell auf die Daten der gefundenen Studien angewandt werden, um die Validität der ppFEV1 als Surrogatendpunkt in klinischen Studien zur Therapie der zystischen Fibrose abschätzen zu können.

---

### **3. Material und Methoden**

Zum Erreichen der Forschungsziele werden zunächst in einer Literatursuche passende Studien über CFTR-Modulatoren gesucht (Kapitel 3.1, Seite 41 ff.). Die gefundenen Studien werden hinsichtlich ihrer Qualität bewertet (Kapitel 3.2, Seite 45 ff.) und schließlich mit Hilfe des informationstheoretischen Modells ausgewertet (Kapitel 3.3, Seite 47 ff.). Die folgenden Kapitel stellen den Prozess ausführlich dar.

#### **3.1. Literatursuche**

##### **3.1.1. Anforderungen an einzuschließende Studien**

Im Rahmen der Literatursuche sollen klinische Studien zur Anwendung von CFTR-Modulatoren an mit zystischer Fibrose erkrankten Menschen gefunden werden. Es sollen ausschließlich randomisiert-kontrollierte Studien (vgl. Kapitel 1.2.1, Seite 19) eingeschlossen werden. Die Studien müssen für einen Einschluss ausreichend Daten für den Endpunkt „Absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline“, sowie für mindestens einen der beiden Endpunkte „Absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von der Baseline“ oder „Anzahl der Studienteilnehmer mit aufgetretener Exazerbation im Beobachtungszeitraum“ präsentieren. Die Angabe dieser Endpunkte ist für die Auswertung nach dem informationstheoretischen Modell essentiell (siehe Kapitel 3.3, Seite 47 ff.).

Die Auswahl der Datenbank für die Literatursuche fällt auf das „Cystic Fibrosis Trials Register“ der „Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group“ [42], welche durch das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL) aufrufbar ist [33].

##### **3.1.2. CENTRAL**

Das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL) ist ein Studienregister für randomisiert-kontrollierte Studien, welches unter dem Dach der Cochrane Collaboration verwaltet wird [34]. Es wird durch regelmäßige Datenbanksuchen in PubMed/MEDLINE [134], Embase [64], CINAHL [60], ClinicalTrials.gov [136], ICTRP [210] und KoreaMed [106] mit Daten gespeist.

---

Darüber hinaus fließen Einträge aus unterschiedlichen Spezialregistern der Cochrane Review Groups (CRGs) und regelmäßige Handsuchen in medizinischer Fachliteratur in CENTRAL ein. CRGs sind Expertengruppen unter dem Dach der Cochrane Collaboration, die sich auf bestimmte Erkrankungen spezialisiert haben.

CENTRAL wird monatlich aktualisiert. Der genaue Ablauf der Erstellung und Aktualisierung des Registers und die verwendeten Suchbegriffe zur Identifizierung randomisiert-kontrollierter Studien sind öffentlich einsehbar [32]. Im Juni 2018 bestand CENTRAL aus über 1,2 Millionen Einträgen [92].

Auf CENTRAL wurde über die Weboberfläche der Cochrane Library zugegriffen [33].

### **3.1.3. Cystic Fibrosis Trials Register**

Das „Cystic Fibrosis Trials Register“ ist ein Spezialregister der „Cystic Fibrosis and Genetic Disorders“ CRG. Es beinhaltet randomisiert-kontrollierte Studien zu zystischer Fibrose. Das Register wird durch Datenbanksuchen in MEDLINE, Embase und CENTRAL erstellt. Zusätzlich werden Handsuchen in medizinischen Journals und Fachkonferenzen zu zystischer Fibrose durch die CRG durchgeführt.

Die genauen Suchstrategien und eine Auflistung der durchsuchten Journals und Fachkonferenzen finden sich auf der Homepage der Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Gruppe [41].

### **3.1.4. Suchbegriffe**

Die Suchbegriffe dieser Arbeit sind entsprechend der Anforderungen in Kapitel 3.1.1 (Seite 41) definiert. Sie wurden mit der Online Version des Suchmanagers der Cochrane Library erstellt [35]. Ziel der Entwicklung der Suchbegriffe war es, eine größtmögliche Sensitivität bei einer trotzdem noch beherrschbaren Anzahl an Suchergebnissen zu erreichen.

Als Suchbegriffe werden, sofern vorhanden, MeSH Deskriptoren der National Library of Medicine der USA verwendet [135]. Diese waren zum Zeitpunkt der Entwicklung der Suchbegriffe für den „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR), die forcierte Einsekundenkapazität und das

Symptom Exazerbation verfügbar, nicht jedoch für den CFQ-R. Zusätzlich werden die Suchbegriffe im Titel, Abstract und in den Schlagworten gesucht. Dabei werden sowohl die Abkürzungen als auch ausgeschriebene Begriffe berücksichtigt und mittels Platzhalter und der Funktion der Suche nach Wortvariationen des Suchmanagers verschiedene Schreibweisen berücksichtigt, um eine größtmögliche Sensitivität der Suchbegriffe zu erreichen.

Es wird nach allen Studien gesucht, welche den CFTR-Kanal untersuchen (#1 in Tabelle 3.1, Seite 43), im „Cystic Fibrosis Trials Register“ gelistet sind (#10) und als MeSH-Deskriptor, im Titel, Abstract oder in den Schlagworten eine Referenz auf die forcierte Einsekundenkapazität (#2 - #4), Exazerbationen (#5 - #6) oder den CFQ-R (#7 - #8) aufweisen. Die genauen verwendeten Suchbegriffe (Q1) sind in Tabelle 3.1 (Seite 43) aufgelistet.

**Tabelle 3.1: Suchbegriffe CENTRAL (Q1)**

	<b>Suchbegriff</b>	<b>Limits</b>
<b>#1</b>	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator] explode all trees	
<b>#2</b>	MeSH descriptor: [Forced Expiratory Volume] explode all trees	
<b>#3</b>	(*FEV*):ti,ab,kw	
<b>#4</b>	(Forced Expiratory Volume):ti,ab,kw	(Word variations have been searched)
<b>#5</b>	MeSH descriptor: [Symptom Flare Up] explode all trees	
<b>#6</b>	(exacerbation):ti,ab,kw	(Word variations have been searched)
<b>#7</b>	(*CFQ*):ti,ab,kw	
<b>#8</b>	(Cystic Fibrosis Questionnaire):ti,ab,kw	(Word variations have been searched)
<b>#9</b>	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	
<b>#10</b>	"Cystic Fibrosis and Genetic Disorders":crg	
<b>#11</b>	#1 AND #9 AND #10	Limit: Trials

Die Tabelle zeigt die für die Datenbanksuche in CENTRAL verwendeten Suchbegriffe und ihre Verbindung durch Operatoren.

**Legende:**

:ti Titel  
 :ab Abstract  
 :kw Keyword  
 :crg Cochrane Review Group

Da im „Cystic Fibrosis Trials Register“ nur randomisiert-kontrollierte Studien vorkommen sollen, wird kein Suchbegriff zur Filterung nach randomisiert-kontrollierten Studien verwendet.

Die Suche erfolgt mittels der erwähnten Webversion des Suchmanagers der Cochrane Library. Die gefundenen Treffer werden aus der Webversion im „Research Information System Format“ (RIS) [200] exportiert und in Citavi [188] importiert.

### **3.1.5. Handsuche**

Zusätzlich zur oben beschriebenen Datenbanksuche werden zwei Reviews von Skilton et al. und Southern et al. aus 2018 und 2019 für CFTR-Potentioren und CFTR-Korrektoren [181, 183] nach passenden klinischen Studien zu CFTR-Modulatoren durchsucht. Aus den beiden Reviews werden von den Reviews eingeschlossene Studien berücksichtigt. Da die Reviews Studien im Crossover-Design ausschließen, werden zudem Studien berücksichtigt, die aus diesem Grund von den Reviews ausgeschlossen wurden.

### **3.1.6. Handsichtung**

Alle durch die Datenbank- und Handsuche gefundenen Treffer werden einer Handsichtung unterzogen. Dabei wird geprüft, ob es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie handelt, als Intervention ein CFTR-Modulator verwendet wird und die Dokumentation der Studie ausreichend Endpunktdaten liefern kann (entsprechend den Anforderungen in Kapitel 3.1.1, Seite 41 f.). Es werden nur Primärveröffentlichungen von Studien berücksichtigt und Duplikate ausgeschlossen. Sofern zeitlich möglich soll von allen gefundenen Studien der Volltext der Primärveröffentlichung gelesen werden, sofern nicht bereits im Abstract ein Ausschlussgrund ersichtlich ist.

Wenn verfügbar, wird für jede Studie der entsprechende ClinicalTrials.gov [136] Eintrag recherchiert. ClinicalTrials.gov ist ein öffentliches Studienregister der National Library of Medicine (NLM), das in einem standardisiertem Schema Daten zu klinischen Studien enthält.

Die gefundenen Studien werden zusammen mit relevanten Daten (u.a. Studientitel, Autoren, Jahr, Land, Intervention, Studiendesign, Studiendauer,

---

Teilnehmerzahl, Dropout, Alter der Teilnehmer, CFTR-Mutation, ClinicalTrials.gov ID, Endpunkte) in eine Excel-Tabelle aufgenommen. Die Daten der Excel-Tabelle dienen zusammen mit den gefundenen Journal-Artikeln und Studienprotokollen sowie den ClinicalTrials.gov Einträgen als Grundlage für den Ein- oder Ausschluss der Studien und zur Beurteilung des Evidenzlevels der gefundenen Studien.

## **3.2. Bewertung der eingeschlossenen Studien**

Um die Qualität der eingeschlossenen Studien zu überprüfen, werden sie nach einem standardisierten System bewertet. In Anlehnung an die Empfehlung des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [92] wird das Cochrane Risk of Bias Tool verwendet [185].

### **3.2.1. Risk of Bias Tool**

Das Cochrane Risk of Bias Tool (RoB-Tool) wurde 2008 erstmals veröffentlicht [91]. Wie der Name „Risk of Bias“ schon erkennen lässt, hat dieses Tool eine andere Herangehensweise als andere Tools an die Bewertung von Studien, da es nicht die „Qualität“, sondern das Risiko eines systematischen Fehlers eines Studienendpunkts bewertet. Als systematischer Fehler im Sinne des RoB-Tools gilt die systematische Abweichung eines Interventionseffekts einer Studie vom Interventionseffekt einer groß angelegten und fehlerfrei durchgeführten vergleichbaren Studie.

2019 wurde das Tool in einer zweiten Version veröffentlicht (RoB2-Tool), in das Änderungen nach Auswertung von Ergebnissen und Anwendererfahrungen der ersten Version des Tools eingeflossen sind [185].

Das RoB2-Tool besteht aus den fünf Domänen „Randomisierungsprozess“, „Abweichung von der geplanten Intervention“, „Fehlende Endpunktdaten“, „Endpunktmessung“ und „Selektion der veröffentlichten Ergebnisse“.

Für jede Domäne werden mehrere Signalfragen gestellt, welche mit „Ja“, „Wahrscheinlich Ja“, „Wahrscheinlich Nein“, „Nein“ und „Keine Informationen“ beantwortet werden. Die Antworten „Ja“ und „Wahrscheinlich Ja“ sowie „Nein“ und „Wahrscheinlich Nein“ sind für die Auswertung des Risikos gleichwertig, ihr Unterschied liegt in der Begründung der Antwort. Kann die Antwort objektiv aus

den zu Verfügung stehenden Quellen beantwortet werden, ist mit „Ja“ oder „Nein“ zu antworten. Nimmt der Untersucher eine eigene Einschätzung vor, so ist mit „Wahrscheinlich Ja“ oder „Wahrscheinlich Nein“ zu antworten. Die Antwort „Keine Informationen“ soll nur in Ausnahmefällen gegeben werden, wenn eine Abwägung zu „Wahrscheinlich Ja“ oder „Wahrscheinlich Nein“ unmöglich ist. Für jede Signalfrage steht ein Freitextfeld zur Verfügung, in dem die Antwort begründet und mit einem kurzen Zitat belegt werden soll.

Auf Basis der Antworten auf die Signalfragen erhält jede Domäne die Einschätzung „Niedriges Risiko“, „Einige Bedenken“ oder „Hohes Risiko“. Für die Verknüpfung zwischen den Antworten auf die Signalfragen und dem Risiko für eine Domäne stellt das Tool für jede Domäne einen Algorithmus zur Verfügung, von dem in begründeten Fällen abgewichen werden kann.

Die Bewertung des Gesamtrisikos ergibt sich in der Regel aus dem schlechtesten Ergebnis einer Domäne. Allerdings kann auch hier in begründeten Fällen davon abgewichen werden, beispielsweise wenn mehrere Domänen „Einige Bedenken“ aufweisen und der Untersucher aus diesem Grund zu dem Schluss kommt, das Gesamtrisiko als hoch zu bewerten.

Die Einschätzung des Risikos eines systematischen Fehlers mit dem RoB2-Tool erfolgt systematisch in folgenden Schritten:

1. Definition des zu untersuchenden Studienendpunkts
2. Definition des untersuchten Interventionseffekts (per-protocol oder intention-to-treat)
3. Definition der Liste der Quellen, auf deren Grundlage die Bewertung durchgeführt wird (z.B. Journal-Artikel, Studienprotokolle, Statistikpläne, Präsentationen auf Kongressen, Studienregistereinträge)
4. Beantwortung der Signalfragen
5. Bewertung des Risikos für einen systematischen Fehler für jede Domäne
6. Bewertung des Gesamtrisikos für einen systematischen Fehler

Dieses Vorgehen wird für jeden relevanten Studienendpunkt wiederholt und am Ende in die Gesamtbewertung der Studie integriert.

Für diese Arbeit werden die Endpunkte „Absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline“, „Absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von der

---

Baseline“ und „Anzahl der Studienteilnehmer mit aufgetretener Exazerbation im Beobachtungszeitraum“, sofern in der eingeschlossenen Studie angegeben, bewertet.

Für das RoB2-Tool steht zum Zeitpunkt dieser Arbeit ein Excel-Tool zur Verfügung, welches für die eingeschlossenen Studien im Parallel-Design verwendet wird [159]. Die eingeschlossenen Studien im Crossover-Design werden mit dem Word-Bewertungsbogen des Tools bewertet, das zum Zeitpunkt dieser Arbeit nur in einer älteren Version aus 2016 vorliegt [160].

### **3.3. Statistik**

Die in dieser Arbeit verwendete Methode zur Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt wurde 2007 von Alonso und Molenberghs vorgestellt [2]. Sie basiert auf den Grundlagen der Surrogatendpunktvalidierung in Einzelstudien von Prentice [142] und Freedman et al. [79] sowie metaanalytischen Ansätzen wie dem von Buyse et al. [21]. Alonso und Molenberghs betrachten für ihren Ansatz die Validierung von Surrogatendpunkten aus der Sicht der Informationstheorie.

Zum Verständnis ihres Ansatzes werden die dafür wesentlichen Aspekte der Informationstheorie (Kapitel 3.3.1, Seite 47 ff.) und der Surrogatendpunktvalidierung in Einzelstudien (Kapitel 3.3.2, Seite 49 ff.) und Metaanalysen (Kapitel 3.3.3, Seite 51 ff.) im Folgenden kurz erläutert. Eine Darstellung des von Alonso und Molenberghs entwickelten informationstheoretischen Modells erfolgt im Anschluss in Kapitel 3.3.5 ab Seite 54.

Die folgende Darstellung des Modells und dessen Grundlagen basiert auf der erwähnten Veröffentlichung von Alonso und Molenberghs aus 2007 [2], sowie einer Arbeit von Molenberghs et al. aus 2010 [122], in der das informationstheoretische Modell auf Daten einer Beispielstudie angewandt wird.

#### **3.3.1. Informationstheorie**

Die Informationstheorie ist eine mathematische Theorie, die insbesondere auf eine 1948 von Shannon veröffentlichte Arbeit zurückgeht [180]. Sie stellt einen Zusammenhang zwischen der Information einer Nachricht und der

Wahrscheinlichkeitsrechnung her und fand besonders in der sich damals rasant entwickelnden Nachrichtentechnik Anwendung.

Ihre Grundidee lässt sich wie folgt zusammenfassen: Wie bei einem Zufallsexperiment Ungewissheit über den Ausgang des Versuchs herrscht, ist ein Nachrichtenempfänger in Ungewissheit über die bevorstehende Nachricht. Für die Messung dieser Ungewissheit verwendet Shannon die aus der Thermodynamik bekannte Entropie, welche dort ein Maß für die Unordnung eines Systems darstellt [178, 180].

Es existieren zwei Definitionen für die Entropie für diskrete und kontinuierliche Zufallsvariablen. Eine diskrete Zufallsvariable ist eine Variable, die nur bestimmte Werte annehmen kann. Ein klassisches Beispiel aus der Stochastik ist der Wurf eines sechsseitigen Würfels, der die Werte eins bis sechs, aber keine Werte dazwischen, annehmen kann. Eine kontinuierliche Zufallsvariable kann hingegen beliebige Werte annehmen. Ein Beispiel ist hier die Körpergröße eines Menschen, die im Gegensatz zu einer diskreten Variable nicht nur Werte wie beispielsweise 186 cm und 187 cm, sondern auch beliebige Werte dazwischen annehmen kann.

Shannon definiert die Entropie einer diskreten Zufallsvariable  $Y$  mit der Wahrscheinlichkeitsfunktion  $P(Y) = k_i = p_i$ , die die Werte  $\{k_1, k_2, \dots, k_m\}$  annehmen kann, als:

$$H(Y) = - \sum_i p_i \log \left( \frac{1}{p_i} \right). \quad (1)$$

Für eine kontinuierliche Variable  $X$  mit der Wahrscheinlichkeitsdichte  $f_X(x)$  und dem Träger  $S_{F_X}$  kann das Maß der Entropie als differentielle Entropie definiert  $h_d(X)$  werden [2]:

$$h_d(X) = -E[\log f_X(X)] = - \int_{S_{F_X}} f_X(x) \log f_X(x) dx. \quad (2)$$

Ein weiterer wichtiger Begriff der Informationstheorie ist der Informationsgehalt. Mit Durchführung des Versuchs ist die vorher bestehende Ungewissheit (Entropie) beseitigt, das Versuchsergebnis liefert also Information über den Versuchsausgang. Je größer die Ungewissheit (Entropie) vor Durchführung des Versuchs ist, desto größer ist die Information, die durch die

Versuchsdurchführung gewonnen wird. Die Ungewissheit, die vor Durchführung eines Versuchs besteht, kann somit mit der Information, die ein Versuch liefert, gleichgesetzt werden.

Ernst Schultze illustriert dieses Konzept in seinem 1969 erschienenen Lehrbuch „Einführung in die mathematischen Grundlagen der Informationstheorie“ wie folgt: „Ein mittelmäßiger Schüler, der vor einer Prüfung steht, ist in größerer Ungewissheit über deren Ausgang als ein eindeutig guter oder ein eindeutig schlechter Schüler, sodass für ihn die Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses mehr Information bedeutet“ [178].

Alonso und Molenberghs greifen diese Ideen in ihrem informationstheoretischen Modell auf, um den Informationsgehalt von Endpunkten über unterschiedliche Endpunkttypen hinweg quantifizieren zu können (Kapitel 3.3.5, Seite 54 ff.). Zunächst werden jedoch diesem Modell vorangegangene Konzepte erläutert.

### 3.3.2. Surrogatendpunktvalidierung in Einzelstudien

Die Surrogatendpunktvalidierung in Einzelstudien geht insbesondere auf eine Arbeit von Prentice aus dem Jahr 1989 zurück [142]. Sie stellte den ersten Versuch dar, einen Surrogatendpunkt durch die statistische Auswertung einer Studie zu validieren. Prentice definiert einen Surrogatendpunkt als „eine Zielgröße, für die ein Test der Nullhypothese, dass kein Zusammenhang mit den zu vergleichenden Interventionsgruppen besteht, auch ein valider Test der korrespondierenden Nullhypothese, basierend auf dem klinischen Endpunkt, ist“ [142]. Zur Darstellung der Definition und der daraus von Prentice abgeleiteten operationalen Kriterien zur Validierung eines Surrogatendpunkts, welche im Anschluss dargestellt werden, bedienen sich Molenberghs et al. folgendem Modell [122]:

Seien  $S$  und  $T$   $n$ -dimensionale Zufallsvariablen, die den Surrogatendpunkt und den klinischen Endpunkt darstellen.  $Z$  sei die Indikator Variable für die Intervention. Der Effekt der Intervention auf  $S$  und  $T$  kann dann wie folgt modelliert werden:

$$S_j = \mu_S + \alpha Z_j + \varepsilon_{Sj}, \quad (3)$$

$$T_j = \mu_T + \beta Z_j + \varepsilon_{Tj}. \quad (4)$$

Dabei stellt  $j = 1, \dots, n$  die Studienteilnehmer dar,  $\alpha$  und  $\beta$  stellen den Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und den klinischen Endpunkt dar,  $\mu_S$  und  $\mu_T$  sind die spezifischen Achsenabschnitte für  $S$  und  $T$  und  $\varepsilon$  ist ein Fehlerterm mit einer Normalverteilung um Null mit der Kovarianzmatrix

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{SS} & \sigma_{ST} \\ & \sigma_{TT} \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Der Zusammenhang zwischen  $S$  und  $T$  kann zudem durch folgende Regressionsgleichung dargestellt werden:

$$T_j = \mu + \gamma S_j + \varepsilon_j. \quad (6)$$

Des Weiteren kann die bedingte Verteilung von  $T$  aus (3) und (4) abgeleitet werden, wenn der Behandlungseffekt  $\beta$  auf  $T$  und der Surrogatendpunkt  $S$  bekannt sind:

$$T_j = \widetilde{\mu}_T + \beta_S Z_j + \gamma_Z S_j + \tilde{\varepsilon}_{Tj}. \quad (7)$$

Dabei ist  $\widetilde{\mu}_T$  der Schätzwert für den spezifischen Achsenabschnitt für  $T$  und  $\tilde{\varepsilon}_{Tj}$  ist der geschätzte Fehler für  $T$  für den Teilnehmer  $j$ . Der Behandlungseffekt  $\beta_S$  (korrigiert für  $S$ ) und der Surrogateffekt  $\gamma_Z$  (korrigiert für  $Z$ ) sind dabei:

$$\beta_S = \beta - \sigma_{TS} \sigma_{SS}^{-1} \alpha, \quad (8)$$

$$\gamma_Z = \sigma_{TS} \sigma_{SS}^{-1}. \quad (9)$$

Die Varianz von  $\tilde{\varepsilon}_{Tj}$  wird gegeben durch:

$$\sigma_{TT} - \sigma_{TS}^2 \sigma_{SS}^{-1}. \quad (10)$$

Am Beispiel dieses Modells lassen sich die Prentice Kriterien darstellen [122]:

1. Die Intervention muss einen signifikanten Effekt auf den Surrogatendpunkt haben ( $\alpha$  weicht in (3) signifikant von null ab)
2. Die Intervention muss einen signifikanten Effekt auf den klinischen Endpunkt haben ( $\beta$  weicht in (4) signifikant von null ab)
3. Der Surrogatendpunkt muss einen signifikanten Effekt auf den echten Endpunkt haben ( $\gamma$  weicht in (6) signifikant von null ab)
4. Der komplette Effekt der Intervention auf den klinischen Endpunkt wird durch den Surrogatendpunkt erfasst ( $\beta_S = 0$  in (7))

Problematisch an diesen Kriterien sei laut Molenberghs et al., dass sie für reale Untersuchungen zu stringent formuliert seien und somit in der Praxis schwer bis

unmöglich zu erfüllen seien, was auch Prentice selbst anmerkt [122, 142]. Zudem unterliege eine Validierung auf Basis einer Einzelstudie immer dem Nachteil, dass eine Replikation zwar auf Patientenebene, nicht aber auf der Ebene der Studien existiere. Basierend auf den Prentice Kriterien haben weitere Autoren wie Freedman et al. mit dem „Anteil des erklärbaren Behandlungseffekts“ [79] und Buyse und Molenberghs mit dem „Relativen Effekt“ und der „Adjustierten Assoziation“ [20] weitere Konzepte der Surrogatendpunktvalidierung in Einzelstudien entwickelt, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, da das informationstheoretische Modell einen metaanalytischen Ansatz verfolgt, dessen Entwicklung im Folgenden genauer beschrieben werden soll.

### 3.3.3. Surrogatendpunktvalidierung in Metaanalysen

Der metaanalytische Ansatz der Surrogatendpunktvalidierung geht auf Arbeiten von Daniel und Hughes [46], Buyse et al. [21] und Gail et al. [81] zurück. Molenberghs et al. stellen diesen Ansatz in ihrer Arbeit aus 2010 [122] wie folgt dar:

Der Ansatz basiert auf einem zweischichtigen hierarchischen Modell:

$$S_{ij} = \mu_{si} + \alpha_i Z_{ij} + \varepsilon_{Sij}, \quad (11)$$

$$T_{ij} = \mu_{Ti} + \beta_i Z_{ij} + \varepsilon_{Tij}. \quad (12)$$

Dabei sind  $S_{ij}$  und  $T_{ij}$  Zufallsvariablen, die den Surrogatendpunkt und klinischen Endpunkt für den  $j$ -ten Teilnehmer der  $i$ -ten Studie darstellen.  $Z_{ij}$  ist der Indikator für die Intervention.  $\mu_{si}$  und  $\mu_{Ti}$  sind studienspezifische Achsenabschnitte,  $\alpha_i$  und  $\beta_i$  sind studienspezifische Behandlungseffekte der Intervention  $Z_{ij}$  auf die Endpunkte in der Studie  $i$  und  $\varepsilon_{Sij}$  und  $\varepsilon_{Tij}$  sind um Null normalverteilte korrelierte Fehlerterme mit der Kovarianzmatrix

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{SS} & \sigma_{ST} \\ \sigma_{ST} & \sigma_{TT} \end{pmatrix}. \quad (13)$$

Darüber hinaus kann man das Modell zerlegen in

$$\begin{pmatrix} \mu_{si} \\ \mu_{Ti} \\ \alpha_i \\ \beta_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_s \\ \mu_T \\ \alpha \\ \beta \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} m_{Si} \\ m_{Ti} \\ a_i \\ b_i \end{pmatrix}, \quad (14)$$

Wobei der rechte Term einer Normalverteilung um Null mit folgender Kovarianzmatrix folgt:

$$D = \begin{pmatrix} d_{SS} & d_{ST} & d_{Sa} & d_{Sb} \\ & d_{TT} & d_{Ta} & d_{Tb} \\ & & d_{aa} & d_{ab} \\ & & & d_{bb} \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Aus der Kombination der beiden obigen Schritte entsteht ein klassisches, hierarchisches Modell mit zufälligen Effekten:

$$S_{ij} = \mu_S + m_{Si} + \alpha Z_{ij} + \varepsilon_{Sij}, \quad (16)$$

$$T_{ij} = \mu_T + m_{Ti} + \beta Z_{ij} + \varepsilon_{Tij}. \quad (17)$$

Dabei sind  $\mu_S$  und  $\mu_T$  fixe Achsenabschnitte,  $\alpha$  und  $\beta$  sind fixe Behandlungseffekte,  $m_{Si}$  und  $m_{Ti}$  sind zufällige Behandlungseffekte in der Studie  $i$  für den Surrogatendpunkt  $S$  und den klinischen Endpunkt  $T$ . Für die zufälligen Effekte  $(m_{Si}, m_{Ti}, a_i, b_i)$  wird eine Normalverteilung um Null mit der Kovarianzmatrix (15) angenommen.  $\varepsilon_{Sij}$  und  $\varepsilon_{Tij}$  sind um Null normalverteilte korrelierte Fehlerterme mit der Kovarianzmatrix (13).

Zur Bewertung des Surrogatendpunkts werden die beiden Determinationskoeffizienten (auch Regressionskoeffizient oder Bestimmtheitsmaß genannt)  $R_{trial}^2$  und  $R_{indiv}^2$  definiert. Der Determinationskoeffizient ist in der Statistik ein Maß für die Abweichung der Vorhersagen eines Regressionsmodells (wie dem Modell (11) und (12)) und den empirisch erhobenen Daten.  $R_{trial}^2$  quantifiziert die Assoziation zwischen dem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und den klinischen Endpunkt auf Studienebene, während  $R_{indiv}^2$  die Assoziation auf Ebene des individuellen Studienteilnehmers nach Adjustierung für den Behandlungseffekt misst.  $R_{trial}^2$  ist definiert als

$$R_{trial}^2 = R_{b_i|m_{Si}, a_i}^2 = \frac{\begin{pmatrix} d_{Sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} d_{SS} & d_{Sa} \\ d_{Sa} & d_{aa} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} d_{Sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}}{d_{bb}}. \quad (18)$$

$R_{trial}^2$  ist einheitslos und liegt, unter der Voraussetzung, dass die korrespondierende Kovarianzmatrix positiv definit ist, im Einheitsintervall.

$R_{indiv}^2$  basiert auf (13) und ist definiert als

$$R_{indiv}^2 = R_{\varepsilon_{Tij}|\varepsilon_{Si}}^2 = \frac{\sigma_{ST}^2}{\sigma_{SS}\sigma_{TT}}. \quad (19)$$

Je höher der Determinationskoeffizient ist, desto besser beschreibt das Modell die empirisch erhobenen Daten, oder in Bezug auf die Validierung von Surrogatendpunkten: Je größer der Determinationskoeffizient, desto größer ist die Assoziation des Surrogatendpunkts auf den klinischen Endpunkt auf Studienebene beziehungsweise individueller Ebene. Ein Surrogatendpunkt kann nun als valide angenommen werden, wenn  $R_{trial}^2$  ausreichend hoch ist, wobei hierbei kein fixer Grenzwert gesetzt werden kann, sondern die Bewertung aus klinischer Sicht erfolgen muss.

Das obige Modell gilt nur, wenn sowohl der Surrogatendpunkt als auch der klinische Endpunkt normalverteilte kontinuierliche Endpunkte sind. Für andere Arten von Endpunkten ist das obige Modell nicht anwendbar. Unter anderem für binäre, ordinale, „time-to-event“ (Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis) und longitudinale Endpunkte wurden deshalb von mehreren Autoren verschiedene Modelle entwickelt, die teils auf obigem Modell aufbauen. Auf diese soll hier nicht weiter eingegangen werden. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich unter anderem bei Molenberghs et al. 2010 [122].

### 3.3.4. Der Wahrscheinlichkeits-Reduktions-Faktor

Alonso und Molenberghs et al. haben zur Bewertung eines Surrogatendpunkts auf Ebene des Individuums mit dem Wahrscheinlichkeits-Reduktions-Faktor (Likelihood Reduction Factor, LRF) ein Modell entwickelt, das im Gegensatz zu den oben erwähnten Modellen für unterschiedliche Endpunkttypen verwendet werden kann. Zudem ist es auch für nicht normalverteilte Endpunkte verwendbar [3].

Sie definieren folgendes Modell mit fixen Effekten

$$g_T\{E(T_{ij})\} = \mu_{Ti} + \beta_i Z_{ij}, \quad (20)$$

$$g_T\{E(T_{ij}|S_{ij})\} = \theta_{0i} + \theta_{1i}Z_{ij} + \theta_{2i}S_{ij}. \quad (21)$$

Dabei ist  $g_T$  eine geeignete Kopplungsfunktion,  $\mu_{Ti}$  sind studienspezifische Achsenabschnitte,  $\beta_i$  sind studienspezifische Behandlungseffekte der Intervention  $Z$  auf den klinischen Endpunkt in Studie  $i$ .  $E(T_{ij})$  ist der Erwartungswert für den klinischen Endpunkt  $T$  des  $j$ -ten Teilnehmers der  $i$ -ten Studie und  $E(T_{ij}|S_{ij})$  ist entsprechend der Erwartungswert für  $T_{ij}$  unter der

Bedingung, dass  $S_{ij}$  bekannt ist (Bedingter Erwartungswert).  $\theta_{0i}$  und  $\theta_{1i}$  sind dem entsprechend studienspezifische Achsenabschnitte und Behandlungseffekte auf den klinischen Endpunkt  $T$ , wenn der Surrogatendpunkt  $S$  bekannt ist. Dabei wird ein linearer Zusammenhang zwischen  $S_{ij}$  und  $g_T\{E(T_{ij})\}$  angenommen.

Weiter definieren sie  $G_i^2$  als den Wahrscheinlichkeits-Quotienten-Test der Studie  $i$  um (20) mit (21) zu vergleichen. Die Assoziation zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt auf Ebene des Individuums lässt sich dann mit dem Wahrscheinlichkeits-Reduktions-Faktor bestimmen:

$$LRF = 1 - \frac{1}{N} \sum_i \exp\left(-\frac{G_i^2}{n_i}\right). \quad (22)$$

Alonso und Molenberghs et al. konnten zeigen, dass:

1. Der LRF sich immer zwischen 0 und 1 bewegt.
2. Der LRF gleich 0 ist, wenn der Surrogatendpunkt und der klinische Endpunkt in jeder Studie voneinander unabhängig sind.
3. Da sich der LRF für kontinuierliche Modelle 1 annähert, findet in der echten gemeinsamen Verteilung von  $S$  und  $T$  in der jeweiligen Studie eine Degeneration statt. Häufig findet sich eine Bijektion  $\phi_i$ , sodass die Umkehrfunktion  $T = \phi_i(S)$  gilt, was eine deterministische Verbindung zwischen den Variablen impliziert (Eine Funktion  $f(X) = Y$  gilt dann als bijektiv, wenn jedem Wert  $X$  exakt ein Wert  $Y$  zugeordnet ist, so dass es immer eine Umkehrfunktion  $X = \phi(Y)$  gibt).
4. Der LRF sich im Einheitsintervall bewegt.
5. Der LRF sich für nicht longitudinale Endpunkte zu  $R_{ind}^2$  reduziert.

Sie weisen weiter darauf hin, dass (21) dem zweiten Kriterium von Prentice entspricht und eine Verbindung zwischen dem Ansatz von Prentice (Kapitel 3.3.2, Seite 49 ff.) und dem metaanalytischen Ansatz von Buyse et al. (Kapitel 3.3.3, Seite 51 ff.) darstellt und auf einem Modell aufbaut, das von Standard-Statistik-Software gelöst werden kann [3].

### 3.3.5. Das informationstheoretische Modell

Den Gedanken eines vereinheitlichten Modells fortführend stellten Alonso und Molenberghs 2007 das informationstheoretische Modell vor [2]. Sie nehmen die

aus der Informationstheorie bekannte Größe der Entropie zu Hilfe, um eine für unterschiedliche Endpunkttypen gültige mathematische Definition eines Surrogatendpunkts zu entwickeln, die ohne endpunktspezifische Modelle auskomme und darüber hinaus einfacher zu berechnen sei, da es zur Lösung kein hierarchisches Gleichungssystem benötige.

Im Folgenden soll ihr Modell, wie sie es in einer Arbeit aus 2010 [122] darstellen, beschrieben werden. Als Grundlage ihres Modells dienen die Definitionen der Entropie (1) und differentiellen Entropie (2):

$$H(Y) = - \sum_i p_i \log \left( \frac{1}{p_i} \right), \quad (1)$$

$$h_d(X) = -E[\log f_X(X)] = - \int_{S_{F_X}} f_X(x) \log f_X(x) dx. \quad (2)$$

Sie definieren die Information eines einzelnen Ereignisses als  $I(A) = \log p_A$  und dessen Entropie als  $H(A) = -I(A)$ . Daraus folgt, dass ein vorbekanntes Ereignis mit  $p_A \approx 1$  keine Information liefert, da  $I(A) \approx 0$ , während unvorhersehbare Ereignisse Informationen liefern.

Weiter sei  $H(Y)$  die durchschnittliche mit  $P$  assoziierte Ungewissheit. Die Entropie ist nie negativ und ist unter Bijektion invariant, bleibt also unverändert. Die bedingte Entropie  $H(Y|X)$  ist immer kleiner oder gleich  $H(Y)$  für ein beliebiges Paar von Zufallsvariablen, wobei  $H(Y|X) = H(Y)$  gilt, wenn die Variablen voneinander unabhängig sind. Die differentielle Entropie kann beliebig groß und negativ wie positiv sein und sie ist koordinatenabhängig. Für eine Bijektion  $Y = y(X)$  gilt:

$$h_d(Y) = h_d(X) - E_Y \left( \log \left| \frac{dx}{dy} (y) \right| \right). \quad (23)$$

Man kann nun die Menge der Ungewissheit über  $Y$ , wenn  $X$  bekannt ist, quantifizieren mit

$$I(X, Y) = h_d(Y) - h_d(Y|X). \quad (24)$$

Dieser Zusammenhang wird auch als „Gemeinsame Information“ (mutual information) bezeichnet. Die Gemeinsame Information gibt die Information von  $X$  an, die mit  $Y$  geteilt wird. Sie ist nie negativ, 0 wenn  $X$  und  $Y$  voneinander

unabhängig sind, sie ist symmetrisch und invariant unter Bijektion. Außerdem gilt  $I(X, X) = h_d(X)$ .

Als weiteres Element der Informationstheorie verwenden sie die „Entropie-Kraft“, wie sie Shannon definiert hat [180]. Mit der Entropie-Kraft können kontinuierliche Zufallsvariablen verglichen werden. Sei  $X$  ein kontinuierlicher  $n$ -dimensionaler Vektor zufälliger Vektor. Die Entropie-Kraft  $EP$  von  $X$  ist dann

$$EP(X) = \frac{1}{(2\pi e)^n} e^{2h(X)}. \quad (25)$$

Die differentielle Entropie einer kontinuierlichen normalverteilten Zufallsvariable ist  $h(X) = \frac{1}{2} \log(2\pi\sigma^2)$ , eine einfache Funktion der Varianz und auf der logarithmischen Skala  $EP(X) = \sigma^2$ . Es gilt generell  $EP(X) \leq Var(X)$ , wobei  $EP(X) = Var(X)$  gilt, wenn  $X$  normalverteilt ist.

Nun kann eine Assoziation informationstheoretisch definiert werden als

$$R_h^2 = \frac{EP(Y) - EP(Y|X)}{EP(Y)}. \quad (26)$$

$R_h^2$  befindet sich im Einheitsintervall, ist 0, wenn  $X$  und  $Y$  voneinander unabhängig sind, ist symmetrisch, invariant unter Bijektion von  $X$  und  $Y$ . Wenn  $R_h^2 \rightarrow 1$  für kontinuierliche Modelle geht findet üblicherweise eine Degeneration in der Verteilung von  $X$  und  $Y$  statt.  $R_h^2$  und die Gemeinsame Information sind miteinander verbunden:  $R_h^2 = 1 - e^{-2I(X,Y)}$ . Ist  $Y$  diskret gilt:  $R_h^2 \leq 1 - e^{-2H(Y)}$ , was impliziert, dass  $R_h^2$  einen oberen Grenzwert hat, der kleiner als 1 ist. Man kann nun definieren:

$$\tilde{R}_h^2 = \frac{R_h^2}{1 - e^{-2H(Y)}}. \quad (27)$$

$\tilde{R}_h^2$  wird dabei 1, wenn beide Endpunkte deterministisch zusammenhängen.

Nimmt man nun  $Y$  als den klinischen Endpunkt  $T$  und  $X$  als den Surrogatendpunkt  $S$ , kann man diese Idee auf die Validierung eines Surrogatparameters anwenden. Alonso und Molenberghs nehmen an, dass  $S$  ein guter Surrogatendpunkt für den klinischen Endpunkt  $T$  ist, wenn auf Ebene des Individuums ein großer Anteil der Unsicherheit (Entropie) von  $T$  reduziert wird, wenn  $S$  bekannt ist. Ebenso nehmen sie an, dass auf Studienebene  $S$  ein guter Surrogatendpunkt für den klinischen Endpunkt  $T$  ist, wenn ein großer Teil der Unsicherheit (Entropie) über den

Behandlungseffekt der untersuchten Intervention auf  $T$  reduziert wird, wenn der Behandlungseffekt der Intervention auf  $S$  bekannt ist.

Betrachtet man nun mehrere Studien  $N$  in einem metaanalytischen Ansatz, erhält man  $N_q$  verschiedene  $R_{hi}^2$ , woraus Alonso und Molenberghs folgendes metaanalytisches  $R_h^2$  vorschlagen:

$$R_h^2 = \sum_{i=1}^{N_q} \alpha_i R_{hi}^2 = 1 - \sum_{i=1}^{N_q} \alpha_i e^{-2I_i(S_i, T_i)}. \quad (28)$$

Dabei gilt  $\alpha_i > 0$  für alle  $i$  und  $\sum_{i=1}^{N_q} \alpha_i = 1$ , wobei die Wahl von  $\alpha_i$  das Ergebnis von  $R_h^2$  beeinflusst. Alonso und Molenberghs konnten zeigen, dass, wenn  $S$  und  $T$  normalverteilt sind,  $R_h^2 = R_{ind}^2$  gilt (sie konnten dies auch für longitudinalen Endpunkte nachweisen, auf diese wird jedoch wie oben erwähnt nicht weiter eingegangen). Schließlich konnten Sie zeigen, dass wenn  $S$  und  $T$  exponentialverteilt sind, der  $R_h^2$  näherungsweise durch den  $LRF$  bestimmt werden kann ( $LRF \xrightarrow{P} R_h^2$ ) [2].

Basierend auf Ideen von Kent entwickelten sie asymptotische Konfidenzintervalle für  $R_h^2$ , indem sie Konfidenzintervalle für  $2I(T, S)$  bestimmten: Sei  $\hat{a} = 2n\hat{I}(T, S)$ , wobei  $n$  die Anzahl der Studienteilnehmer sei. Sie definieren  $\kappa_{1:\alpha}(a)$  und  $\delta_{1:\alpha}(a)$  durch  $P(\chi_1^2(\kappa_{1:\alpha}(a)) \geq a) = \alpha$  und  $P(\chi_1^2(\delta_{1:\alpha}(a)) \geq a) = \alpha$ . Dabei sei  $\chi_1^2$  eine chi-quadratische Zufallsvariable mit einem Freiheitsgrad. Wenn  $P(\chi_1^2(0) \geq a) = \alpha$  ist, kann man  $\kappa_{1:\alpha}(a) = 0$  setzen. Ein konservatives zweiseitiges  $1 - \alpha$  asymptotisches Konfidenzintervall für  $R_h^2$  ist dann

$$\sum_i \alpha_i [n_i^{-1} \kappa_{1:\alpha}^i(\hat{a}), n_i^{-1} \delta_{1:\alpha}^i(\hat{a})], \quad (29)$$

Wobei  $1 - \alpha_i$  das Bonferroni Konfidenzniveau für die Studienintervalle ist [2]. Die Bonferroni-Korrektur dient der Anpassung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  für Fehler erster Art bei multiplen Tests. Es wird das  $\alpha$ -Niveau für jeden einzelnen Test so weit herabgesetzt, dass das Gesamt- $\alpha$  höchstens so groß wird wie das zuvor festgelegte Signifikanzniveau (in der Regel 95%).

Zusammenfassend konnten sie also zeigen, dass ihr mit dem informationstheoretischen Modell berechneter Regressionskoeffizient  $R_h^2$  dem Regressionskoeffizient  $R_{ind}^2$  des metaanalytischen Ansatzes entspricht. Die in

---

Kapitel 3.3.3 (Seite 51 ff.) angesprochenen Modelle für unterschiedliche Endpunkttypen seien dabei als Sonderfälle ihres generellen Modells zu sehen. Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass  $R_h^2$  in ausreichender Näherung durch das vereinfachte Modell des *LRF* berechnet werden kann, wodurch ihr informationstheoretischer Ansatz neben einer Vereinheitlichung der Modelle leichter in der Praxis zu implementieren und berechnen sei als der metaanalytische Ansatz, da der informationstheoretische Ansatz univariate Modelle verwende, die durch gängige Statistikprogramme gelöst werden können [122]. Dies wird auch im folgenden Kapitel deutlich, in dem es um die Anwendung des informationstheoretischen Modells auf die Daten der CFTR-Modulator-Studien geht.

### **3.3.6. Anwendung des informationstheoretischen Modells auf die Daten der CFTR-Modulatoren Studien**

#### **3.3.6.1. Statistikumgebung und Gewinnung der Patientendaten**

Für die praktische Anwendung des informationstheoretischen Modells steht das Paket „Surrogate“ [208] für die Statistikumgebung „R“ zur Verfügung, welches zur Auswertung verwendet wird. Als Graphische Oberfläche für R wird RStudio gewählt [171]. Die Endpunktdaten der eingeschlossenen Studien werden in einer Excel-Tabelle eingetragen. Die Endpunktdaten der Studien werden neben der tabellarischen Darstellung als Forest-Plots dargestellt. Zur Generierung der Forest-Plots wird das R-Paket „forestplot“ von Gordon und Lumley [84] verwendet. Um die Auswirkung der Selektion der eingeschlossenen Studien zu untersuchen, werden die gefundenen Studien nach ihrer Intervention (untersuchter Wirkstoff), ihrem Studiendesign (Parallel- oder Crossover) und ihrer Population (untersuchter Genotyp) in geeignete Auswertgruppen eingeteilt. Ein für diese Doktorarbeit geschriebenes Skript liest die Tabelle mit den Endpunktwerten aus, wandelt die Daten in ein passendes Format, filtert und sortiert sie je Wahl der Auswertgruppen und führt schließlich die Berechnungen durch. Da wahrscheinlich keine individuellen Patientendaten durch die publizierten Studien veröffentlicht werden, müssen diese aus den aggregierten Studiendaten generiert werden.

### **Generierung der Patientendaten aus den Mittelwerten der Therapiegruppen**

Um trotz fehlender Daten zu einzelnen Patienten eine Validierung durchführen zu können, wird jedem Patienten für die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score der Mittelwert seiner Studiengruppe zugeordnet. Für die Validierung der ppFEV1 gegen Pulmonale Exazerbationen wird jedem Patienten der Mittelwert seiner Studiengruppe für den Endpunkt ppFEV1 und der „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum“ seiner Studiengruppe zugewiesen. Unterschiedliche Angaben der Pulmonalen Exazerbationen im Beobachtungszeitraum werden auf diesen Wert umgerechnet. Die generierten Endpunktwerte der Patienten blieben bei dieser Herangehensweise voneinander abhängig, auch wenn die Varianz eingeschränkt wird. Dieses Vorgehen wird die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren, worauf in der Diskussion ausführlich eingegangen wird (Kapitel 5.4.1, Seite 103 ff.).

Da sich einzelne Studienkohorten, insbesondere in Phase II Studien, in ihrem Design teils erheblich unterscheiden können, werden diese für die Auswertung als eigenständige Studien gewertet

#### **3.3.6.2. Durchführung der Berechnung**

Die Berechnung wird durch die vom Paket Surrogate bereitgestellte Funktion „FixedContContIT“ durchgeführt. Die Funktion verwendet ein Modell mit fixen Fehlerwerten und führt die Berechnungen für die individuelle Ebene und die Studienebene wie folgt durch [208]:

##### **Individuelle Ebene**

Da keine Studiendaten auf individueller Ebene zur Verfügung stehen, ist eine Auswertung auf dieser Ebene nicht zielführend. Die Berechnung wird hier der Vollständigkeit halber trotzdem erwähnt, da sie Bestandteil des informationstheoretischen Modells ist. Auf die Limitierung der Aussagekraft des Modells ohne Berücksichtigung der individuellen Ebene wird in der Diskussion eingegangen (Kapitel 5.4.1, Seite 103 ff.).

Zur Berechnung des Regressionskoeffizienten  $R_{h.ind}^2$  zur Validierung des Surrogatendpunkts werden zunächst die bereits vorgestellten Gleichungen (20) und (21) gelöst, wobei  $S$  der untersuchte Surrogatendpunkt „Absolute Änderung

der ppFEV1 von der Baseline“ und  $T$  einmal entweder der Endpunkt „Absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von der Baseline“ oder „Anzahl der Studienteilnehmer mit aufgetretener Exazerbation im Beobachtungszeitraum“ ist:

$$g_T\{E(T_{ij})\} = \mu_{Ti} + \beta_i Z_{ij}, \quad (20)$$

$$g_T\{E(T_{ij}|S_{ij})\} = \theta_{0i} + \theta_{1i}Z_{ij} + \theta_{2i}S_{ij}. \quad (21)$$

$R_{h.ind}^2$  wird dann durch den LRF nach der Formel (22) bestimmt, wobei der Wahrscheinlichkeits-Quotienten-Test  $G_i^2$  der Studie  $i$  die Form  $L_{2i} - L_{1i}$  annimmt und  $L_{2i}$  und  $L_{1i}$  die  $-2 \log$  Wahrscheinlichkeitswerte in jeder der  $i$  Studien des Modells (21) und (22) sind, also:

$$R_{h.ind}^2 = 1 - \frac{1}{N} \sum_i \exp\left(-\frac{L_{2i} - L_{1i}}{n_i}\right). \quad (30)$$

### Studienebene

Auf Studienebene wird der Regressionskoeffizient  $R_{ht}^2$  zur Validierung des Surrogatendpunkts bestimmt.  $S$  ist wieder der untersuchte Surrogatendpunkt „Absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline“ und  $T$  einmal entweder der Endpunkt „Absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von der Baseline“ oder „Anzahl der Studienteilnehmer mit aufgetretener Exazerbation im Beobachtungszeitraum“. Zunächst wird das aus dem metaanalytischen Ansatz bekannte Modell (11) und (12) gelöst.

Anschließend wird folgendes Regressionsmodell gelöst:

$$\hat{\beta}_i = \lambda_0 + \lambda_1 \hat{\mu}_{Si} + \lambda_2 \hat{\alpha}_i + \varepsilon_i. \quad (31)$$

Dabei basieren die geschätzten Werte  $\hat{\beta}_i$ ,  $\hat{\mu}_{Si}$  und  $\hat{\alpha}_i$  auf dem Modell (11) und (12). Es wird eine gewichtete Analyse gewählt, so dass (31) nach der Anzahl der Studienteilnehmer in den Studien gewichtet wird.

Anschließend wird der  $-2 \log$  Wahrscheinlichkeitswert von (31)  $L_1$  mit dem  $-2 \log$  Wahrscheinlichkeitswert  $L_2$  eines reinen Achsenabschnittsmodells ( $\hat{\beta}_i = \lambda_3$ ) verglichen und  $R_{ht}^2$  basierend auf dem LRF berechnet:

$$R_{ht}^2 = 1 - \exp\left(-\frac{L_1 - L_0}{N}\right). \quad (32)$$

$N$  ist dabei die Anzahl der Studien.

---

## 4. Ergebnisse

Beginnend mit der Literatursuche wird das Ergebnis der Datenbanksuche im Cystic Fibrosis Trials Register [41] dargestellt. Es folgt die Präsentation des Ergebnisses der Sichtung der Studien. Es werden die Gründe für den Ausschluss der nicht eingeschlossenen Studien beschrieben. Die eingeschlossenen Studien werden im Anschluss qualitativ beschrieben. Nach der Beschreibung der eingeschlossenen Studien wird das Ergebnis der Risk-of-Bias Bewertung der eingeschlossenen Studien mit dem RoB2-Tool [158] dargestellt. Schließlich folgt mit dem Ergebnis der Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt die Klärung der primären Forschungsfrage.

### 4.1. Literatursuche

Die Literatursuche erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurde im Cystic Fibrosis Trials Register [41] nach randomisiert-kontrollierten Therapiestudien, die die ppFEV1 als Endpunkt enthalten, gesucht. Diese Suche erfolgte am 30.10.2019 anhand der im Methodenteil auf Seite 43 dargestellten Suchbegriffen (Q1). Es wurden 29 Artikel gefunden, von denen alle in PubMed [134] gelistet waren. 13 der gefundenen Artikel waren zusätzlich in Embase [64] gelistet. Die gefundenen Artikel waren eher neueren Alters. Von den 29 Treffern wurden 24 innerhalb der letzten zehn Jahre veröffentlicht, darunter waren wieder alle in PubMed und 13 zusätzlich in Embase enthalten. Einen Überblick über den Suchprozess liefert das Flussdiagramm in Abbildung 4.1 (Seite 64).

---

**Tabelle 4.1: Ergebnisse der Suche (Q1) in Central (30.10.2019)**

---

29 Treffer (PubMed: 29; Embase: 13)

24 Treffer (Begrenzung auf 10 Jahre; PubMed: 24; Embase: 13)

---

Im zweiten Schritt erfolgte die Handsuche, wie sie in Kapitel 3.1.5 (Seite 44) beschrieben wurde. Es wurden 34 Artikel gefunden, von denen 20 nicht durch die Datenbanksuche erfasst wurden. Diese 20 Artikel wurden den 29 gefundenen Artikeln der Datenbanksuche hinzugefügt.

Anschließend erfolgte die Sichtung der 49 gefundenen Artikel per Hand. Aufgrund der überschaubaren Anzahl an Artikeln konnten sowohl die Abstracts als auch die Volltexte aller Artikel gelesen werden.

Von den 49 gefundenen Artikel wurden 33 Artikel ausgeschlossen. 15 Artikel beschrieben Studien mit unpassenden Endpunkten, also Studien, bei denen die ppFEV1 nicht zusammen mit dem CFQ-R Respiratory Domain Score und/oder Pulmonalen Exazerbationen als Endpunkte vorkamen. Vier Artikel beschrieben Studien, die keine CFTR-Modulatoren untersuchten, drei beschriebene Studien hatten zum Zeitpunkt der Handsichtung keine oder noch keine Ergebnisse publiziert, drei beschrieben keine randomisiert kontrollierten Studien und drei Artikel waren Sekundäranalysen bereits eingeschlossener Studien. Je ein Artikel beschrieb keine Therapiestudie, war lediglich eine Vorankündigung einer Studie, beschrieb eine abgebrochene Studie oder eine Studie, bei der die publizierten Ergebnisse nicht ausreichend waren. Bei einem Artikel handelte es sich um ein Duplikat. Die Ausschlussgründe der einzelnen Artikel sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

**Tabelle 4.2: Ausgeschlossene Studien**

<b>Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
2016-001619-19 <sup>EudraCT</sup> [65]	(Noch) keine Ergebnisse publiziert
Accurso et al. 2010 [1]	Unpassende Endpunkte
Altes et al. 2014 [4]	publizierte Ergebnisse nicht ausreichend
Alton et al. 2015 [5]	Kein CFTR-Modulator
Berkers et al. 2014 [9]	Keine randomisiert kontrollierte Studie
Berkers et al. 2017 [10]	Unpassende Endpunkte
Borowitz et al. 2016 [13]	Sekundäranalyse
Braun et al. 2006 [16]	Keine Therapiestudie
Davies, Sherdidan et al. 2012 [48]	Duplikat
Donaldson 2015 [53]	Vorankündigung einer Studie
Donaldson et al. 2017 [56]	Unpassende Endpunkte
Edgeworth et al. 2017 [62]	Unpassende Endpunkte
Grasemann et al. 2007 [86]	Keine randomisiert kontrollierte Studie
Kerem et al. 2014 [102]	Abgebrochen
Konstan et al. 2015 [104]	Keine randomisiert kontrollierte Studie
Konstan et al. 2017 [105]	Sekundäranalyse
Lebecque et al. [109]	(Noch) keine Ergebnisse publiziert
Leonard et al. 2012 [110]	Unpassende Endpunkte
McCarty et al. 2002 [116]	Unpassende Endpunkte
McGarry et al. 2017 [117]	Unpassende Endpunkte

**Tabelle 4.2: Ausgeschlossene Studien**

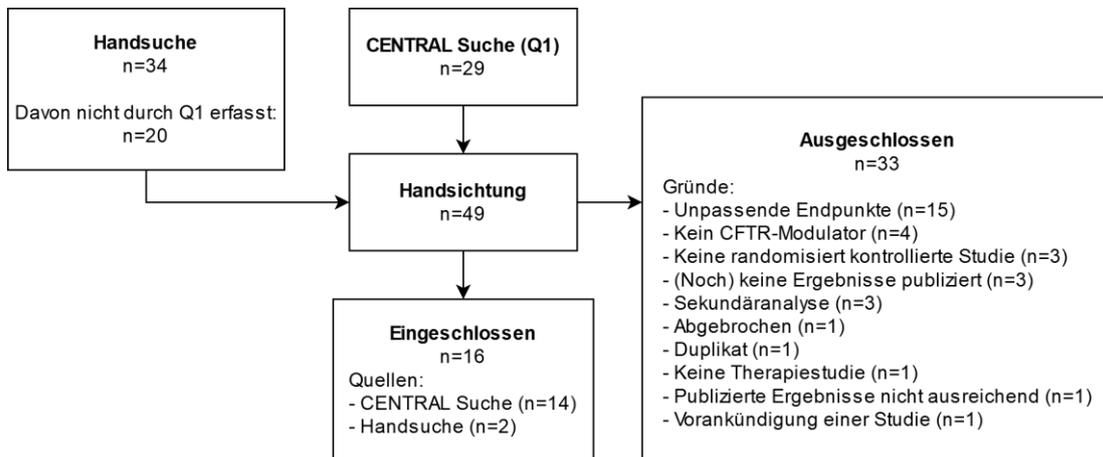
<b>Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
<b>Moskowitz et al. 2011 [123]</b>	Kein CFTR-Modulator
<b>Moss et al. 2004 [124]</b>	Kein CFTR-Modulator
<b>Moss et al. 2007 [125]</b>	Kein CFTR-Modulator
<b>NCT01685801<sup>ClinicalTrials.gov</sup> [27]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>NCT01899105<sup>ClinicalTrials.gov</sup> [28]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>NCT02709109<sup>ClinicalTrials.gov</sup> [29]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>NCT02742519<sup>ClinicalTrials.gov</sup> [30]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>NCT03068312<sup>ClinicalTrials.gov</sup> [31]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>Nick et al. 2014 [138]</b>	(Noch) keine Ergebnisse publiziert
<b>Peleg et al. 2018 [141]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>Quittner et al. 2015 [146]</b>	Sekundäranalyse
<b>Rubenstein et al. 1998 [172]</b>	Unpassende Endpunkte
<b>Zeitlin et al. 2002 [211]</b>	Unpassende Endpunkte

Die Tabelle zeigt die ausgeschlossenen Studien und die dazugehörigen Ausschlussgründe. Die meisten Studien wurden aufgrund unpassender Endpunkte ausgeschlossen (Endpunkte pFEV1 nicht zusammen mit dem CFQ-R Respiratory Domain Score und/oder Pulmonalen Exazerbationen angegeben). Eine genauere Beschreibung findet sich im Text. Studien, zu denen keinen Autor angegeben werden konnte, wurden nach ihrer jeweiligen Studien ID der Studienregister ClinicalTrials.gov oder EudraCT benannt.

Nachdem die eingeschlossenen Artikel feststanden wurde geprüft, auf welche Studien die gefundenen Artikel verwiesen. Dabei zeigte sich, dass die 16 gefundenen Artikel 16 individuellen Studien zugeordnet werden konnten, wobei [15] und [169] unterschiedliche Kohorten derselben Studie beschrieben und [201] zwei nahezu identische Studien beschrieb (TRAFFIC und TRANSPORT).

Zwei in der Einleitung erwähnte Phase III Studien zu der Wirkstoffkombination Elexacaftor (VX-445) + Tezacaftor + Ivacaftor [89, 118], welche zur Zulassung dieser Wirkstoffkombination durch die US Food and Drug Administration (FDA) in den USA führten [156], waren zum Zeitpunkt der Literatursuche noch nicht veröffentlicht und konnten deshalb nicht eingeschlossen werden (siehe Kapitel 1.1.6.2, Seite 15 ff.).

Alle eingeschlossenen Studien waren in der öffentlichen Studiendatenbank ClinicalTrials.gov gelistet, wobei von zwei Studien die Ergebnisse nicht eingetragen wurden [50, 99]. Insgesamt wurden 16 Studien in die Metaanalyse aufgenommen, von denen zwei nur durch die Handsuche und nicht durch die Datenbanksuche erfasst wurden.



Die im durch die Datenbanksuche in CENTRAL und Handsuche gefundenen Studien wurden einer Handsichtung unterzogen. 16 Studien konnten für die Metaanalyse eingeschlossen werden.

**Abbildung 4.1: Literatursuche**

## 4.2. Qualitative Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Um zunächst einen Überblick über die gefundenen Studien zu erhalten, werden die eingeschlossenen Studien in der folgenden Tabelle 4.3 auf den nächsten Seiten dargestellt. Dieser Tabelle sind die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu entnehmen, wie die Herkunftsländer der teilnehmenden Therapiezentren, das Studiendesign, die Population, die Intervention und die angegebenen Endpunkte. Aufgrund der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der relevanten Endpunkte Pulmonale Exazerbationen und CFQ-R Respiratory Domain Score separat in Tabelle 4.4 (Seite 67) und Tabelle 4.5 (Seite 70) der ppFEV1 gegenübergestellt. Eine Zusammenfassung der Studiencharakteristika erfolgt ab Seite 71. Zum Schluss werden die eingeschlossenen Studien in ihrer Studienfrage, Methodik und Ergebnisse qualitativ in Kapitel 4.2.5 ab Seite 74 beschrieben.

Tabelle 4.3: Eingeschlossene Studien

Studie [NCT Nummer] (Part)	Land	Design	Phase	Parts / Dauer <sup>1</sup>	N (Dropout)	Alter	CFTR-Mutation	Therapie	Endpunkte <sup>2</sup>
<b>Boeck et al. 2014 [12]</b> [NCT01614470]	Belgien, Frankreich, USA	Crossover	3	Part A: 8 Wochen (Part B: 16 Wochen)	75 (3)	6+	non-G551D Class III	Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, (S)AEs, SC, BMI
<b>Boyle et al. 2014 [15]</b> (A- C) <b>Rowe et al. 2017b [169]</b> (D) [NCT01225211]	USA, Australien, Deutschland, Neuseeland	Parallel	2	(Part A: 21 Tage) Part B: 56 Tage Part C: 56 Tage Part D: 56 Tage	A-C: 186 (23) D: 123 (7)	18+	F508del	Lumacaftor +/- Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, S&T (AEs), SC, FEV1, BMI, Gewicht
<b>Clancy et al. 2012 [26]</b> [NCT00865904]	Belgien, Kanada, Deutschland, Niederlande, USA	Parallel	2	28 Tage	89 (4)	18+	F508del	Lumacaftor	ppFEV1, CFQ-R, S&T, (S)Aes, SC, NPD, FEV1, oLF, PK
<b>Davies et al. 2013a [47]</b> [NCT01262352]	England, USA, Kanada	Crossover	2	28 Tage	21 (4)	6+	G551D	Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, SC, LCI
<b>Davies et al. 2018 [50]</b> [NCT03224351] [NCT03029455]	England, USA, Deutschland, Irland, Israel	Parallel	2	(Part A: 14 Tage) Part B: 28 Tage Part C: 28 Tage (Part D: 28 Tage)	129 (2)	18+	F508del	VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor	ppFEV1, CFQ, SC, S&C (AEs), PK
<b>Davies et al. 2013b [49]</b> [NCT00909727]	England	Parallel	3	48 Wochen	52 (4)	6 - 11	G551D	Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, SC, Gewicht
<b>Donaldson et al. 2018 [57]</b> [NCT01531673]	USA, Deutschland, England, Kanada	Parallel	2	Parts A-C: 28 Tage	216 (8)	12+	F508del/G551D	Tezacaftor +/- Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, S (AEs), SC, FEV1, PK
<b>Flume et al. 2012 [77]</b> [NCT00953706]	USA	Parallel	2	Part A: 16 Wochen (Part B: 96 Wochen)	140 (10)	12+	F508del	Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, S (AEs, Lab, Exam), SC, Gewicht
<b>Keating et al. 2018 [99]</b> [NCT03227471]	Australien, USA, Deutschland, Irland, Kanada,	Parallel	2	(Part A: 4 Wochen) Parts B-D: 4 Wochen	123 (7)	18+	F508del	VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, S&T (AEs), SC, PK

Tabelle 4.3: Eingeschlossene Studien

Studie [NCT Nummer] (Part)	Land	Design	Phase	Parts / Dauer <sup>1</sup>	N (Dropout)	Alter	CFTR-Mutation	Therapie	Endpunkte <sup>2</sup>
<b>Moss et al. 2015 [126]</b> [NCT01614457]	USA, England	Parallel	3	24 Wochen	70 (3)	6+	Arg117His	Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, PEs, (S)AEs, SC, BMI
<b>Ramsey et al. 2011 [153]</b> [NCT00909532]	USA, England, Irland, Australien, Tschechien, Deutschland, Frankreich,	Parallel	3	48 Wochen	167 (22)	12+	G551D	Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, PEs, SC, Gewicht
<b>Ratjen et al. 2017 [154]</b> [NCT02514473]	Kanada, USA, Australien, England	Parallel	3	24 Wochen	206 (13)	6 - 11	F508del	Lumacaftor + Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, PEs, (S)AEs, SC, LCI, BMI, Größe, Gewicht, TSQM, PK
<b>Rowe et al. 2017a [170]</b> [NCT02392234]	USA, Deutschland, Israel, Australien, England	Crossover	3	8 Wochen	248 (13)	12+	F508del	Ivacaftor / Tezacaftor + Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, (S)AEs, SC, PK
<b>Taylor-Cousar et al. 2017 [191]</b> [NCT02347657]	Frankreich, Irland, Niederlande, Schweiz, England	Parallel	3	24 Wochen	510 (35)	12+	F508del	Tezacaftor + Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, PEs, (S)AEs, SC, BMI, Gewicht, PK
<b>Wainwright et al. 2015 [201]</b> [NCT01807923] [NCT01807949]	Australien, England, USA, Italien, Belgien, Irland, Frankreich, Kanada	Parallel	3	24 Wochen	1122 (68)	12+	F508del	Lumacaftor + Ivacaftor	ppFEV1, CFQ-R, PEs, (S)AEs, BMI, Gewicht, EQ-5D-3L VAS, EuroQol, TSQM, PK

Die Tabelle bietet einen Überblick über wichtige Eckdaten der eingeschlossenen Studien. Eine genauere qualitative Beschreibung der Studien findet sich im Text.

<sup>1</sup>Parts in Klammern wurden für die Auswertung ausgeschlossen; <sup>2</sup>Sortiert nach Auftretungshäufigkeit;

**NCT Nummer:** ClinicalTrials.gov Identifier; **N:** Anzahl der Studienteilnehmer; **IVA:** Ivacaftor; **LUM:** Lumacaftor; **TEZ:** Tezacaftor; **P:** Placebo; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain); **PEs:** Pulmonale Exacerbationen; **S:** Sicherheit; **T:** Toleranz; **(S)AEs:** (Schwere) Nebenwirkungen; **SC:** Chlorid-Ionen-Konzentration im Schweiß; **LCI:** Lung Clearance Index; **NPD:** Nasale Potentialdifferenz; **FEV1:** Forcierte Expiratorische Einsekundenkapazität; **BMI:** Body Mass Index; **EQ-5D-3L VAS:** European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; **EuroQol:** Euro Quality of Life Scale; **TSQM:** Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; **PK:** Pharmakokinetik

Tabelle 4.4: Gegenüberstellung ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score

Studie (Part)	Arm <sup>1</sup>	ppFEV1		CFQ-R Respiratory Domain Score	
		Behandlungseffekt vs. Placebo (P; 95% CI)	Absolute Änderung von der Baseline (95% CI)	Behandlungseffekt vs. Placebo (P; 95% CI)	Absolute Änderung von der Baseline (P, 95% CI)
<b>Boeck et al. 2014 [12] (A)</b>	IVA	10,68 (<0,0001; 7,26 bis 14,10)	8,13 (4,86 bis 11,4)	9,61 (0,0004; 4,49 bis 14,73)	12,31 (6,76 bis 17,86)
	PLA		-5,87 (-8,25 bis -3,49)		-2,33 (-9,12 bis 4,46)
<b>Boyle et al. 2014 [15] (B+C)</b>	HE: LUM 400 + IVA	0,6 (0,5978; -1,66 bis 2,86)	6,09 (2,02 bis 10,16)		11,2 (1,3 bis 21,1)
	HE: LUM 600 + IVA		2,29 (-0,82 bis 5,39)		5,5 (-2,1 bis 13,1)
	HO: LUM 200 + IVA		1,96 (-0,84 bis 4,76)		3,3 (-3,6 bis 10,1)
	HO: LUM 400 + IVA		1,99 (-0,87 bis 4,84)		7,9 (0,8 bis 14,9)
	HO: LUM 600 + IVA		6,15 (3,27 bis 9,02)		8,9 (1,9 bis 15,9)
	HO&HE: PLA		-1,57 (-4,24 bis 1,09)		-8,6 (-14,9 bis -2,2)
<b>Rowe et al. 2017b [169] (D)</b>	LUM + IVA	0,6 (0,5978; -1,66 bis 2,86)	-0,62 (-2,28 bis 1,04)		5,66 (1,93 bis 9,39)
	PLA		-1,23 (-2,83 bis 0,37)		-0,82 (-4,42 bis 2,78)
<b>Clancy et al. 2012 [26]</b>	LUM 25		-1,64 (-4,68 bis 1,41)		-5,22 (-11,24 bis 0,80)
	LUM 50		-0,38 (-3,45 bis 2,70)		-6,32 (-12,35 bis -0,30)
	LUM 100		0,17 (-2,97 bis 3,30)		-1,29 (-7,54 bis 4,96)
	LUM 200		-0,16 (-3,13 bis 2,80)		2,21 (-3,66 bis 8,09)
	PLA		0,28 (-2,83 bis 3,40)		4,53 (-1,62 bis 10,68)
<b>Davies et al. 2013a [47]</b>	IVA	7,01 (0,0117; 1,8 bis 12,21)	7 (3,04 bis 10,96)	3,99 (0,3796; -5,4 bis 13,39)	5,32 (-1,01 bis 11,65)
	PLA		0 (-3,83 bis 3,83)		1,33 (-4,8 bis 7,46)
<b>Davies et al. 2018 [50]</b>					
(B)	PHE-MF: VX-659 240+TEZ+IVA		12 (8 bis 16)		19,8 (11 bis 28,6)
	PHE-MF: VX-659 400+TEZ+IVA		13,3 (9,5 bis 17,1)		21,8 (13,6 bis 30)
	PHE-MF: VX-659 80+TEZ+IVA		10,2 (4,8 bis 15,6)		24,6 (13 bis 36,2)
	PHE-MF: Triple PLA		0,4 (-5,2 bis 6)		4,7 (-7,5 bis 16,9)
(C)	PHE-PHE: VX-659 400 + TEZ+IVA		9,7 (6,7 bis 12,7)		19,5 (13,3 bis 25,7)
	PHE-PHE: PLA+TEZ+IVA		0 (-3,8 bis 3,8)		2,9 (-5,1 bis 10,9)
<b>Davies et al. 2013b [49]</b>	IVA	10 (0,0006; 4,5 bis 15,5)	10,7 (6,9 bis 14,5)	5,1 (0,1354; -1,6 bis 11,8)	6,1 (1,7 bis 10,5)
	PLA		0,7 (-3,3 bis 4,7)		1 (-3,6 bis 5,6)

Tabelle 4.4: Gegenüberstellung ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score

		ppFEV1	CFQ-R Respiratory Domain Score		
<b>Donaldson et al. 2018 [57]</b>					
(A)	1: TEZ 10		3,26 (-0,79 bis 7,32)	1,38 (-8,7 bis 11,45)	
	2a: TEZ 30		0,19 (-3,7 bis 4,08)	6,23 (-3,34 bis 15,8)	
	2b: TEZ 10+IVA 150		1,99 (-0,65 bis 4,63)	3,31 (-3,21 bis 9,84)	
	3a: TEZ 100		1,55 (-2,34 bis 5,45)	0,95 (-8,61 bis 10,52)	
	3b: TEZ 30+IVA 150		3,02 (0,4 bis 5,63)	4,22 (-2,29 bis 10,74)	
	4: TEZ 100+IVA 150		4,44 (1,66 bis 7,23)	5,9 (-1,1 bis 12,89)	
	5a: TEZ 150		2,34 (-1,33 bis 6,01)	1,03 (-8 bis 10,06)	
	5b: TEZ 150+IVA 150		4,13 (1,41 bis 6,86)	8,1 (1,34 bis 14,87)	
	1-5b: PLA		-0,36 (-2,63 bis 1,92)	2,85 (-2,76 bis 8,46)	
	(B)	6a: TEZ 100+IVA 50		0,81 (-1,97 bis 3,6)	-0,27 (-6,27 bis 5,72)
6d: TEZ 50+IVA 150			1,56 (-1,32 bis 4,44)	2,96 (-3,16 bis 9,08)	
4+6: PLA			1,67 (-1,45 bis 4,8)	0,53 (-6,18 bis 7,23)	
(C)	7: TEZ 100		5,16 (1,67 bis 8,65)	2,33 (-4,24 bis 8,91)	
	7: PLA		-1,12 (-7,66 bis 5,43)	-7,87 (-20,34 bis 4,6)	
<b>Flume et al. 2012 [77] (A)</b>	IVA	1,7 (0,1509; -0,6 bis 4,1)	1,5 (0,5 bis 2,5)	1,3 (0,5408; -2,9 bis 5,6)	-0,1 (-2,1 bis 1,9)
	PLA		-0,2 (-2,4 bis 2)		-1,4 (-5,2 bis 2,4)
<b>Keating et al. 2018 [99]</b>					
(B)	PHE-MF: VX-445 100+TEZ+IVA		13,8 (8,1 bis 19,5)	17,6 (11 bis 24,2)	
	PHE-MF: VX-445 200+TEZ+IVA		26,2 (20,4 bis 32)	24,4 (17,8 bis 31)	
	PHE-MF: VX-445 50+TEZ+IVA		19,3 (10,8 bis 27,7)	20,3 (10,8 bis 29,9)	
	PHE-MF: Triple PLA		0,3 (-7,8 bis 8,3)	3,1 (-5,6 bis 11,8)	
(C)	PHE-MF: VX-445 200+TEZ+IVA		19,2 (13,7 bis 24,7)	20,7 (15,4 bis 26)	
	PHE-MF: PLA+TEZ+IVA		1,4 (-9 bis 11,8)	4,4 (-5,3 bis 14,1)	
(D)	PHE-MF: VX-445 200+TEZ+VX-561		11,7 (8,3 bis 15,1)	20,2 (11,3 bis 29,2)	
	PHE-MF: Triple PLA		1,2 (-4,2 bis 6,7)	20,2 (6 bis 34,4)	
<b>Moss et al. 2015 [126]</b>	IVA	2,11 (0,1979; -1,13 bis 5,35)	2,57 (0,27 bis 4,87)	8,39 (0,0091; 2,17 bis 14,61)	7,56 (3,14 bis 11,98)
	PLA		0,46 (-1,8 bis 2,72)		-0,83 (-5,15 bis 3,49)

Tabelle 4.4: Gegenüberstellung ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score

		ppFEV1		CFQ-R Respiratory Domain Score	
Ramsey et al. 2011 [153]	IVA	10,5 (<0,0001; 8,5 bis 12,5)	10,1 (8,7 bis 11,5)	8,6 (<0,0001; 5,3 bis 11,9)	6 (3,8 bis 8,2)
	PLA		-0,4 (-1,8 bis 1)		-2,7 (-5,1 bis -0,3)
Ratjen et al. 2017 [154]	LUM + IVA		1,1 (-0,5 bis 2,7)		5,5 (3,5 bis 7,5)
	PLA		-1,3 (-2,9 bis 0,3)		3 (1 bis 5)
Rowe et al. 2017a [170]	TEZ + IVA	6,8 (<0,0001; 5,7 bis 7,8)	6,5 (5,6 bis 7,3)	11,1 (<0,0001; 8,7 bis 13,6)	10,1 (8,2 bis 12,1)
	IVA	4,7 (<0,0001; 3,7 bis 5,8)	4,4 (3,5 bis 5,3)	9,7 (<0,0001; 7,2 bis 12,2)	8,7 (6,8 bis 10,7)
	PLA		-0,3 (-1,2 bis 0,6)		-1 (-2,9 bis 1)
Taylor-Cousar et al. 2017 [191]	TEZ + IVA	4 (<0,0001; 3,1 bis 4,8)	3,4 (2,7 bis 4)		5 (3,5 bis 6,5)
	PLA		-0,6 (-1,3 bis 0)		-0,1 (-1,6 bis 1,4)
<b>Wainwright et al. 2015</b>					
[201]	LUM 400 + IVA 250	2,6 (0,0003; 1,18 bis 4,01)	2,16 (1,1 bis 3,22)	1,5 (0,3569; -1,69 bis 4,69)	2,6 (0,22 bis 4,98)
TRAFFIC	LUM 600 + IVA 250	4,03 (<0,0001; 2,62 bis 5,44)	3,59 (2,54 bis 4,64)	3,88 (0,0168; 0,7 bis 7,05)	4,98 (2,62 bis 7,34)
	PLA		-0,44 (-1,49 bis 0,61)		1,1 (-1,22 bis 3,42)
TRANSPORT	LUM 400 + IVA 250	3 (<0,0001; 1,56 bis 4,44)	2,85 (1,77 bis 3,93)	2,85 (0,0736; -0,27 bis 5,98)	5,66 (3,32 bis 8)
	LUM 600 + IVA 250	2,62 (0,0004; 1,18 bis 4,06)	2,46 (1,38 bis 3,54)	2,21 (0,1651; -0,91 bis 5,33)	5,02 (2,69 bis 7,35)
	PLA		0,15 (-0,93 bis 1,23)		2,81 (-0,25 bis 5,87)

Die hier tabellarisch dargestellten Endpunktdaten dienen als Datengrundlage für die spätere Auswertung mit dem informationstheoretischen Modell.

<sup>1</sup>Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**ppFEV1**: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R**: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised;

**IVA**: Ivacaftor; **LUM**: Lumacaftor; **TEZ**: Tezacaftor; **VX-445/VX-561/VX-659**: Experimentelle CFTR-Modulatoren

**HO**: Homozygot; **HE**: Heterozygot; **PHE**: Phe508del; **MF**: Minimale Funktion

**CI**: Konfidenzintervall; **P**: Signifikanzwert

Tabelle 4.5: Gegenüberstellung ppFEV1 und Pulmonale Exazerbationen

Studie (Part)	Arm <sup>1</sup>	ppFEV1	Pulmonale Exazerbationen	
		Behandlungseffekt vs. Placebo (P; 95% CI)	Absolute Änderung von der Baseline (95% CI)	Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbation
Ramsey et al. 2011 [153]	IVA	10,5 (<0,0001; 8,5 bis 12,5)	10,1 (8,7 bis 11,5)	67,0
	PLA		-0,4 (-1,8 bis 1)	41,0
Ratjen et al. 2017 [154]	LUM + IVA		1,1 (-0,5 bis 2,7)	80,6
	PLA		-1,3 (-2,9 bis 0,3)	58,1
Taylor-Cousar et al. 2017 [191]	TEZ + IVA	4 (<0,0001; 3,1 bis 4,8)	3,4 (2,7 bis 4)	75,0
	PLA		-0,6 (-1,3 bis 0)	65,6
<b>Wainwright et al. 2015</b>				
[201]	LUM 400 + IVA 250	2,6 (0,0003; 1,18 bis 4,01)	2,16 (1,1 bis 3,22)	69,8
TRAFFIC	LUM 600 + IVA 250	4,03 (<0,0001; 2,62 bis 5,44)	3,59 (2,54 bis 4,64)	69,9
	PLA		-0,44 (-1,49 bis 0,61)	60,3
TRANSPORT	LUM 400 + IVA 250	3 (<0,0001; 1,56 bis 4,44)	2,85 (1,77 bis 3,93)	71,1
	LUM 600 + IVA 250	2,62 (0,0004; 1,18 bis 4,06)	2,46 (1,38 bis 3,54)	63,2
	PLA		0,15 (-0,93 bis 1,23)	52,9

Die hier tabellarisch dargestellten Endpunktdaten dienen als Datengrundlage für die spätere Auswertung mit dem informationstheoretischen Modell.

<sup>1</sup>Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität;

**IVA:** Ivacaftor; **LUM:** Lumacaftor; **TEZ:** Tezacaftor;

**CI:** Konfidenzintervall; **P:** Signifikanzwert

### **4.2.1. Veröffentlichung und Design**

Die gefundenen Studien wurden zwischen 2011 und 2018 veröffentlicht. Alle gefundenen Studien waren multizentrisch und wurden in Europa, den USA, Kanada, Australien oder Israel durchgeführt. 13 der gefundenen Studien waren im Parallel-Design [15, 26, 49, 50, 57, 77, 99, 126, 153, 154, 169, 191, 201] und drei im Crossover Design [12, 47, 170]. Es handelte sich ausschließlich um Therapiestudien der Phase II [15, 26, 47, 50, 57, 77, 99, 169] bis III [12, 49, 126, 153, 154, 170, 191, 201]. Die Therapiedauer der Studien erstreckte sich über einen Zeitraum von vier bis 48 Wochen, wobei anschließende Open-Label Beobachtungsphasen nicht berücksichtigt wurden. Fünf Studien untersuchten Kohorten über eine Therapiedauer von 24 Wochen [77, 126, 154, 191, 201]. Zwei Studien untersuchten Kohorten mit einer Therapiedauer von 48 Wochen [49, 153]. Alle gefundenen Studien wurden von Vertex Pharmaceuticals Incorporated, dem Hersteller der getesteten CFTR-Modulatoren, gesponsort.

### **4.2.2. Population**

Die Studien hatten zwischen 21 [47] und 1122 Teilnehmer [201]. Zwei Studien untersuchten ausschließlich Kinder zwischen sechs und elf Jahren [49, 154], drei Studien betrachteten Kinder und Erwachsene ab sechs Jahren [12, 47, 126], sechs Studien schlossen Kinder und Erwachsene ab zwölf Jahren [57, 77, 153, 170, 191, 201] ein und vier Studien untersuchten ausschließlich erwachsene Personen ab 18 Jahren [15, 26, 50, 99, 169].

Neun Studien schlossen Patienten mit der F508del Mutation [15, 26, 50, 57, 99, 154, 169, 170, 191, 201] ein, fünf Studien betrachteten Patienten mit der G551D Mutation [47, 49, 57, 77, 153] und zwei Studien untersuchten andere Mutationen [12, 126].

### **4.2.3. Intervention**

Sechs Studien untersuchten als Therapeutikum Ivacaftor [12, 47, 49, 77, 126, 153], davon waren zwei Studien der Phase II [47, 77] und vier Studien der Phase III [12, 49, 126, 153].

In vier Studien wurde die Kombinationstherapie Lumacaftor + Ivacaftor [15, 154, 169, 201] getestet, davon waren zwei Studien der Phase II [15, 169] und zwei

---

Studien der Phase III [154, 201]. Eine Phase II Studie untersuchte Lumacaftor als Monotherapie [26].

Drei Studien testeten die Therapie mit der Kombination Tezacaftor + Ivacaftor [57, 170, 191], davon war eine Studie der Phase II [57] und zwei Studien der Phase III [170, 191].

Je eine Phase II Studie untersuchte die Kombination VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor [50] und die Kombination VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor.

#### **4.2.4. Endpunkte**

Da die Suchbegriffe (Q1) die explizite Suche nach dem Begriff „FEV“ beinhalteten, war die ppFEV1 der häufigste Endpunkt und kam in allen eingeschlossenen Studien vor (16 Studien). Ebenfalls in allen eingeschlossenen Studien vorkommend war der CFQ-R Respiratory Domain Score.

Die ppFEV1 war in zwölf Studien unter den primären Endpunkten [12, 15, 49, 50, 77, 99, 126, 153, 169, 170, 191, 201]. Der CFQ-R Respiratory Domain Score war in keiner eingeschlossenen Studie unter den primären Endpunkten. Diesem Umstand geschuldet war für die Endpunkte ppFEV1 und den CFQ-R Respiratory Domain Score nicht in allen eingeschlossenen Studien ein Therapieeffekt angegeben.

Der Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ kam in sechs der 16 eingeschlossenen Studien als Endpunkt vor [126, 153, 154, 191, 201]. Von diesen sechs Studien gaben fünf Pulmonale Exazerbationen als Anteil der Studienteilnehmer mit beziehungsweise ohne Exazerbationen im Beobachtungszeitraum an [153, 154, 191, 201]. Ebenfalls fünf Studien hatten als Endpunkt die „Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation“ als Endpunkt angegeben [126, 153, 154, 201], wovon jedoch drei Studien keine Ergebnisse für diesen Endpunkt publizierten [154, 201] und die anderen zwei den Endpunkt so unterschiedlich angaben, dass er nicht zusammenfassend betrachtet werden konnte [126, 153]. Drei Studien gaben die Pulmonalen Exazerbationen pro Patient an [191, 201] und eine Studie gab die absolute Anzahl der Pulmonalen Exazerbationen im Beobachtungszeitraum an [154].

Weitere Endpunkte sind in der folgenden Tabelle 4.6 mit ihrer Auftretungshäufigkeit in den eingeschlossenen Studien aufgelistet.

**Tabelle 4.6: Häufigkeit Endpunkte**

Endpunkt	Häufigkeit
ppFEV1	16
CFQ-R Respiratory Domain	16
Chlorid-Ionen-Konzentration im Schweiß	15
(Schwere) Nebenwirkungen	12
Gewicht	8
Pharmakokinetik	8
BMI	7
Pulmonale Exazerbationen (Gesamt)	6
Zeit bis zur ersten Pulmonale Exazerbationen	5
Anteil der Studienteilnehmer mit/ohne Pulmonale Exazerbationen	5 <sup>1</sup>
Sicherheit	5
Toleranz	4
Pulmonale Exazerbationen pro Jahr	3
FEV1	3
Lung Clearance Index	2
Andere Lungenfunktionsparameter	1
Größe	1
EQ-5D-3I VAS	1
EuroQol	1
Absolute Zahl der aufgetretenen Pulmonalen Exazerbation	1
TSQM	1

Tabellarische Darstellung der gefundenen Studienendpunkte, geordnet nach Auftretungshäufigkeit. Die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain waren wie zu erwarten die häufigsten Endpunkte, da nach ihnen gesucht wurde. Der Studienendpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ kam in irgendeiner Form nur sechs Mal in den eingeschlossenen Studien vor. Die genauen Angaben dieses Endpunkts sind ebenfalls mit den entsprechenden Auftretungshäufigkeiten angegeben.

<sup>1</sup>Davon drei ohne Ergebnis

**ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **FEV1:** Forcierte Einsekundenkapazität; **BMI:** Body Mass Index; **EQ-5D-3I VAS:** European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; **EuroQol:** Euro Quality of Life Scale; **TSQM:** Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Da der Endpunkt „Pulmonale Exazerbationen“ in nur sechs Studien vorkam und darüber hinaus sehr heterogen angegeben war, konnte für die Validierung der

---

ppFEV1 nur der Anteil der Studienteilnehmer mit bzw. ohne Exazerbationen aus fünf Studien herangezogen werden.

Eine zweite Validierung der ppFEV1 erfolgte gegen den in allen Studien vorkommenden CFQ-R Respiratory Domain Score.

#### **4.2.5. Ergebnisse und Zusammenfassungen der eingeschlossenen Studien**

Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die für die spätere Validierung des Surrogatendpunkts ppFEV1 relevanten Endpunkte ppFEV1, CFQ-R Respiratory Domain Score und „Anteil der Studienteilnehmer mit bzw. ohne Pulmonale Exazerbationen“, auch wenn diese Endpunkte in den eingeschlossenen Studien nicht die Hauptendpunkte waren. Falls erforderlich wurde der „Anteil der Studienteilnehmer mit Pulmonalen Exazerbationen“ in den „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen“ umgerechnet und ausschließlich dieser Endpunkt angegeben. Wo von den Studien angegeben, werden die Therapieeffekte wiedergegeben, ansonsten werden für alle anderen Studien die absoluten Änderungen von der Baseline für die ppFEV1 und den CFQ-R Respiratory Domain Score sowie der „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen“ angegeben, welche die Datengrundlage für die spätere Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt darstellen. Lagen für einen eingeschlossenen Studienpart Ergebnisse für die Endpunkte an mehreren Zeitpunkten vor, wurde in der folgenden Darstellung immer das Ergebnis am spätesten Zeitpunkt angegeben. Aus Gründen der besseren Übersicht wurde in den dargestellten Forest-Plots auf das dem Erstautor nachgestellten „et al.“ verzichtet. Der Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen“ konnte nur für Studien mit der Intervention Lumacaftor + Ivacaftor angegeben werden, da die Datengrundlage für eine vergleichende Darstellung als Forest-Plots für diesen Endpunkt für die anderen Interventionen unzureichend war.

#### 4.2.5.1. Ivacaftor

Die Therapie mit Ivacaftor war mit sechs eingeschlossenen Studien die häufigste Intervention [12, 47, 49, 77, 126, 153]. Zwei Studien waren Phase II Studien [47, 77] und vier Studien waren Phase III Studien [12, 49, 126, 153].

Boeck et al. 2014 [12] berichtete über signifikante Therapieeffekte in der Phase III Studie mit Ivacaftor auf die ppFEV1 und den CFQ-R Respiratory Domain Score bei 75 Patienten mit einer non-G551D CFTR Mutation. Das Dropout lag bei vier Patienten. Die Studie fand in Therapiezentren in Belgien, Frankreich und den USA statt. Der Therapieeffekt für Ivacaftor für die ppFEV1 betrug nach acht Wochen 10,68 Prozentpunkte (P: <0,0001; 95% CI: 7,26 bis 14,10) verglichen mit der Placebogruppe. Für den CFQ-R Respiratory Domain Score ergab sich ein Therapieeffekt von 9,61 Punkten (P: 0,0004; 95% CI: 4,49 bis 14,73) nach acht Wochen, verglichen mit dem Placebo.

Die Phase II Studie Davies et al. 2013a [47] war eine Studie im Crossover-Design mit 21 Teilnehmern im Alter ab sechs Jahren mit einer G551D Mutation. Die Therapie erfolgte über 28 Tage in Zentren in England, den USA und Kanada. Sie zeigte gemischte Ergebnisse für die Therapie mit Ivacaftor für die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score. Für die ppFEV1 betrug der Therapieeffekt nach 29 Tagen 7,01 Prozentpunkte (P: 0,0117; 95% CI: 1,8 bis 12,21) verglichen mit der Placebogruppe. Das Ergebnis für den CFQ-R Respiratory Domain Score von 3,99 Punkten (P: 0,3796; 95% CI: -5,4 bis 13,39) war nicht signifikant.

Davies et al. 2013b [49] war eine englische Phase III Studie im Parallel-Design. Es wurden 52 Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren mit einer G551D Mutation auf die Therapiegruppe mit Ivacaftor und die Placebogruppe aufgeteilt. Vier Patienten schieden im Verlauf der Studie aus. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen. Die Studie beschrieb einen signifikanten Therapieeffekt gegen Placebo von 10 Prozentpunkten (P: 0,0006; 95% CI: 4,5 bis 15,5) für die Behandlung mit Ivacaftor für den Endpunkt ppFEV1. Das Ergebnis nach 48 Wochen für den CFQ-R Respiratory Domain Score von 5,1 Punkten (95% CI: -1,6 bis 11,8) war nicht signifikant (P: 0,1354).

Flume et al. 2012 [77] war eine US-amerikanische Studie der Phase II mit 140 Teilnehmern mit einer F508del Mutation im Parallel-Design. Es wurden Patienten ab zwölf Jahren eingeschlossen. Zehn Patienten schieden im Studienverlauf aus. Weder der Therapieeffekt gegen Placebo für die Behandlung mit Ivacaftor für die ppFEV1 von 1,7 Prozentpunkten (P: 0,1509; 95%CI: -0,6 bis 4,1) noch für den CFQ-R Respiratory Domain Score von 1,3 Punkten (P: 0,5408; 95% CI: -2,9 bis 5,6) war signifikant.

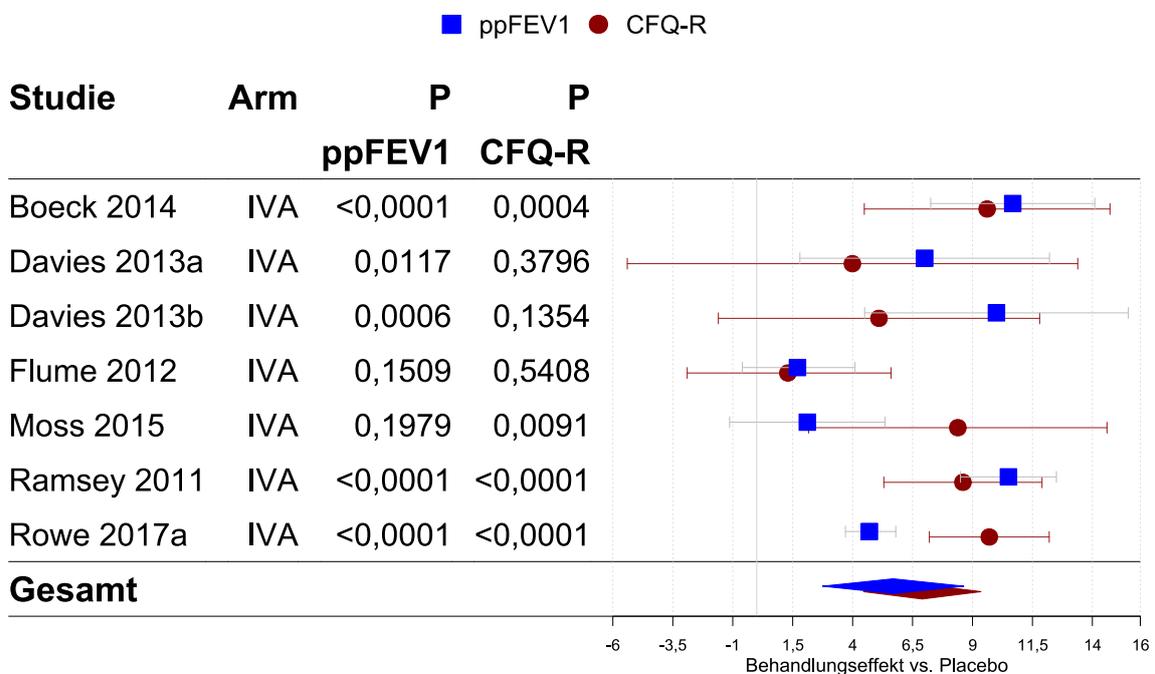
Moss et al. 2015 [126] untersuchte die Therapie mit Ivacaftor für Patienten mit einer Arg117His Mutation. Es wurden 70 Teilnehmer ab sechs Jahren eingeschlossen. Die Therapie erfolgte über 24 Wochen in Zentren in den USA und England. Es handelte sich um eine Phase III Studie im Parallel-Design. Während der Therapieeffekt von 2,11 Prozentpunkten (95% CI: -1,13 bis 5,35) für die ppFEV1 als Endpunkt nicht signifikant war (P: 0,1979), zeigte sich für den CFQ-R Respiratory Domain Score ein signifikanter Therapieeffekt gegen Placebo von 8,39 Punkten (P: 0,0091; 95%CI: 2,17 bis 14,61).

Die mit 167 Teilnehmern größte Studie mit Ivacaftor als Therapeutikum war Ramsey et al. 2011 [153]. Die Phase III Studie im Parallel-Design untersuchte die Teilnehmer über 48 Wochen in Zentren in den USA, England, Irland, Australien, Tschechien, Deutschland und Frankreich. Es wurden Teilnehmer ab zwölf Jahren mit einer G551D Mutation eingeschlossen, 22 Teilnehmer schieden im Verlauf aus. Der Therapieeffekt verglichen mit Placebo war sowohl für die ppFEV1 mit 10,5 Prozentpunkten (P: <0,0001; 95% CI: 8,5 bis 12,5), als auch für den CFQ-R Respiratory Domain Score mit 8,6 Punkten (P: <0,0001; 95% CI: 5,3 bis 11,9) signifikant. Der Anteil von Studienteilnehmern ohne Pulmonale Exazerbation im Beobachtungszeitraum lag in der Therapiegruppe bei 67% und in der Placebogruppe bei 41%.

Rowe et al. 2017a [170] verglich in der Phase III Studie sowohl Ivacaftor, als auch die Kombinationstherapie Tezacaftor + Ivacaftor gegen Placebo. Die Studie fand mit einer Therapiedauer von acht Wochen in Zentren in den USA, Deutschland, Israel, Australien und England statt. Insgesamt nahmen 248 Personen mit einer F508del Mutation teil, wobei 81 Teilnehmer dem Ivacaftor Arm zugeordnet wurden, 83 Teilnehmer erhielten die Kombinationstherapie mit Tezacaftor + Ivacaftor und 80 Personen wurden der Placebogruppe zugeordnet. Das Dropout

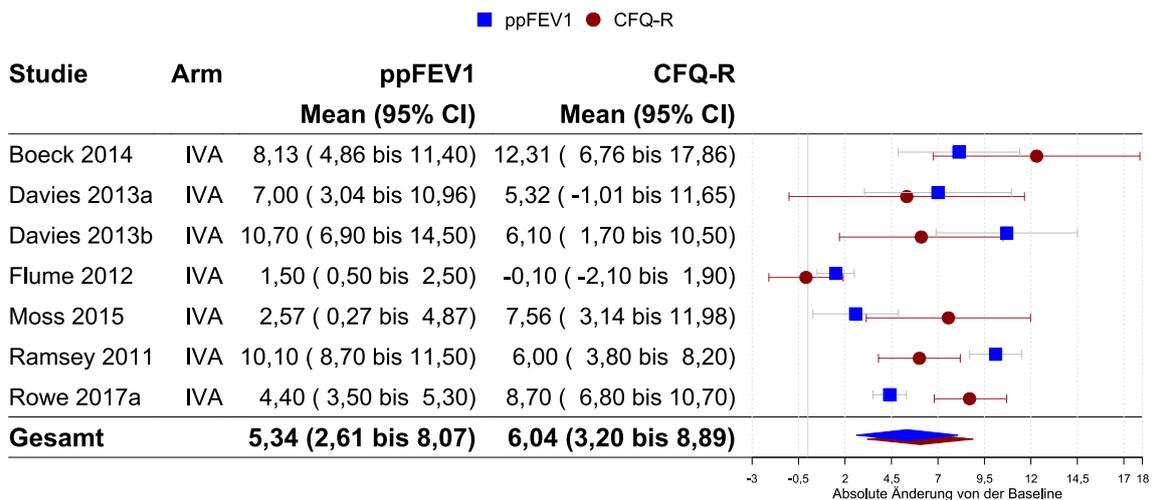
lag bei 13 Teilnehmern. Als Studiendesign wurde ein Crossover-Design gewählt. Für die Therapie mit Ivacaftor konnte ein signifikanter Therapieeffekt ( $P: <0,0001$ ) von 4,7 Prozentpunkten (95% CI: 3,7 bis 5,8) für den Endpunkt ppFEV1 gezeigt werden. Der Therapieeffekt für den Endpunkt CFQ-R Respiratory Domain war mit 9,7 Punkten (95% CI: 7,2 bis 12,2) ebenfalls signifikant ( $P: <0,0001$ ). Die Ergebnisse für den Tezacaftor + Ivacaftor Arm sind in Kapitel 4.2.5.4 ab Seite 83 beschrieben.

Über alle sechs Studien verteilt ergibt sich für den Therapieeffekt verglichen mit Placebo für die ppFEV1 ein Effekt von 5,69 Prozentpunkten (95% CI: 2,74 bis 8,64) und für den CFQ-R Respiratory Domain Score ein Effekt von 6,9 Punkten (4,45 bis 9,35).



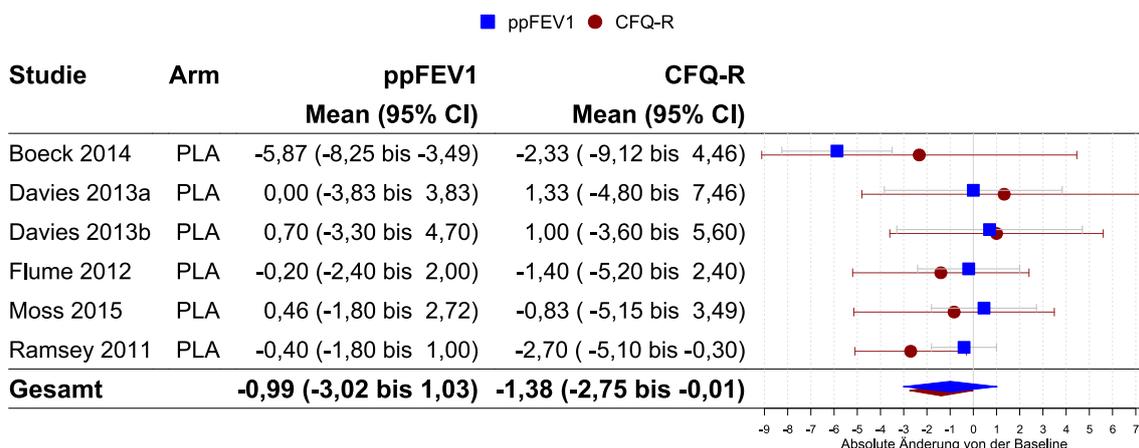
IVA: Ivacaftor; P: Signifikanzwert; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.2: Therapieeffekte Ivacaftor**



IVA: Ivacaftor; CI: Konfidenzintervall; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.3: Ergebnisse Ivacaftor – Therapiegruppen**



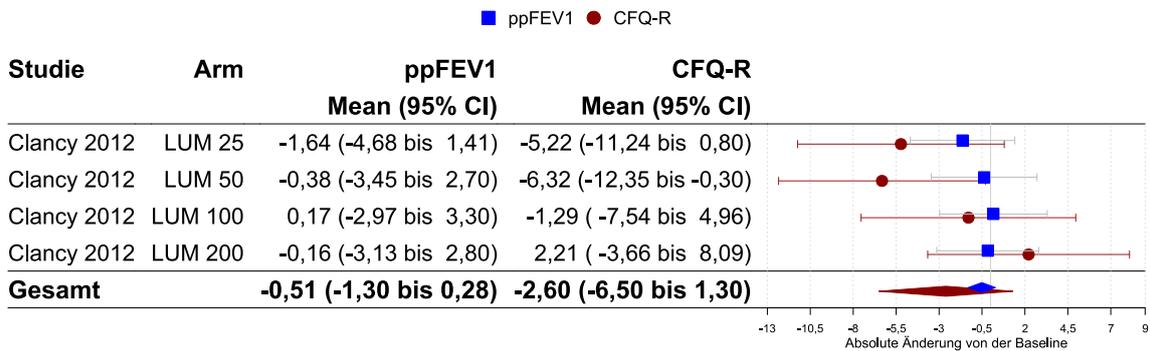
PLA: Placebo; CI: Konfidenzintervall; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.4: Ergebnisse Ivacaftor – Placebogruppen**

#### 4.2.5.2. Lumacaftor

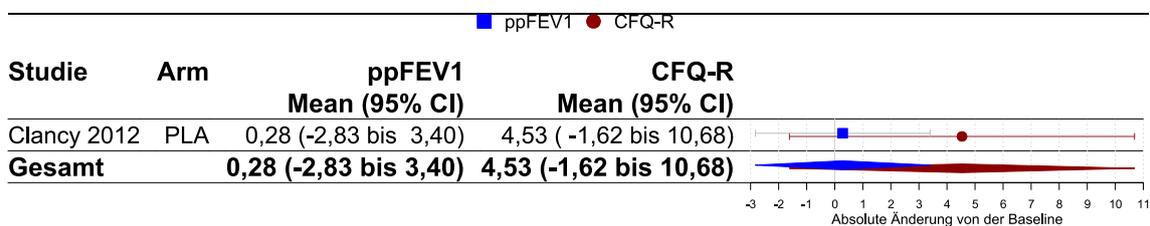
Eine Phase II Studie von Clancy et al. aus 2012 untersuchte die Monotherapie mit dem Wirkstoff Lumacaftor [26]. 89 Patienten ab 18 Jahren mit einer F508del Mutation wurden in einem Zeitraum von 28 Tagen in 3 Therapiegruppen mit aufsteigenden Dosen von Lumacaftor oder in der Kontrollgruppe mit Placebo behandelt. Vier Patienten schieden im Verlauf der Studie aus. Die Studie war im Paralleldesign und fand an verschiedenen Zentren in Belgien, Kanada, Deutschland, den Niederlanden und den USA statt. Für keine der untersuchten

Therapiegruppen konnte ein signifikanter Therapieeffekt für die ppFEV1 oder den CFQ-R festgestellt werden.



PLA: Placebo; CI: Konfidenzintervall; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.5: Ergebnisse Lumacaftor - Therapiegruppen**



PLA: Placebo; CI: Konfidenzintervall; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.6: Ergebnisse Lumacaftor - Placebogruppen**

#### 4.2.5.3. Lumacaftor + Ivacaftor

Die Wirkstoffkombination Lumacaftor + Ivacaftor wurde von vier eingeschlossenen Studien untersucht [15, 154, 169, 201]. Eine dieser Studien war eine Phase II Studie [15, 169], drei waren Phase III Studien [154, 201] ([201] beschrieb zwei Studien).

Boyle et al. 2014 [15] und Rowe et al. 2017b [169] beschrieben die einzige Phase II Studie. Die Studie bestand aus vier Parts A bis D, wobei Boyle et al. 2014 die Parts A bis C und Rowe et al. 2017b den Part D beschrieb. In Part A wurde die optimale Dosis von Ivacaftor für die Kombinationstherapie mit Lumacaftor ermittelt. Diese Dosierung wurde in Part B zusammen mit Lumacaftor verwendet, um die optimale Dosierung von Lumacaftor für die Kombinationstherapie zu ermitteln. In Part C wurde schließlich ermittelt, ob durch eine weitere Steigerung der Lumacaftor Dosierung eine Steigerung des Therapieeffekts erzielt werden konnte. Alle Parts wurden im Parallel-Design mit insgesamt 309 Teilnehmern mit einer F508del Mutation (Homozygot oder Heterozygot) im Alter ab 18 Jahren

durchgeführt, wovon 30 im Verlauf ausschieden. Die Studie wurde an Zentren in den USA, Australien, Deutschland und Neuseeland durchgeführt. Die Therapiedauer betrug für Part A 21 Tage und für die Parts B bis D 56 Tage. Die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R waren tertiäre Endpunkte, sodass für diese Endpunkte keine Therapieeffekte angegeben wurden. Lediglich für die ppFEV1 wurde für Part D ein Therapieeffekt gegen Placebo von 0,6 Prozentpunkten angegeben (95% CI: -1,66 bis 2,86). Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant (P: 0,5978). Die absoluten Änderungen von der Baseline für die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score für die einzelnen Therapie- und Placebogruppen können den Abbildung 4.9 und Abbildung 4.8 unten sowie der Tabelle 4.4 (Seite 67) entnommen werden.

Die erste Phase III Studie Ratjen et al. 2011 [154] wurde als Parallelstudie mit insgesamt 206 Teilnehmern im Alter von sechs bis elf Jahren mit einer F508del Mutation in Therapiezentren in Kanada, den USA, Australien und England durchgeführt. Die Therapiedauer betrug 25 Wochen. 13 Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus. Die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score waren tertiäre Endpunkte, für die keine Therapieeffekte angegeben wurden. Für den Endpunkt Absolute Änderung der ppFEV1 gegen Baseline ergab sich für die Therapiegruppe eine Änderung von 1,1 Prozentpunkten (95% CI: -0,5 bis 2,7) gegenüber -1,3 Prozentpunkten (95% CI: -2,9 bis 0,3) für die Placebogruppe. Für die Absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores gegen Baseline ergab sich eine Änderung von 5,5 Punkten (95% CI: 3,5 bis 7,5) für die Therapiegruppe gegenüber 3,0 Punkten (95% CI: 1,0 bis 5,0) für die Placebogruppe. Der Anteil von Studienteilnehmern ohne Pulmonale Exazerbation im Beobachtungszeitraum lag in der Therapiegruppe bei 80,6% und in der Placebogruppe bei 58,1%.

Wainwright et al. 2015 [201] beschrieb die zwei Phase III Studien TRAFFIC und TRANSPORT, welche einen ähnlichen Aufbau aufwiesen. Die beiden Studien im Parallel-Design wurden über eine Therapiedauer von 24 Wochen mit insgesamt 1122 Teilnehmern ab zwölf Jahren mit einer F508del Mutation an Therapiezentren in Australien, England, den USA, Italien, Belgien, Frankreich und Kanada durchgeführt. Sie waren die Studien mit den meisten Teilnehmern unter den eingeschlossenen Studien. 68 Teilnehmer schieden im Verlauf aus. Es

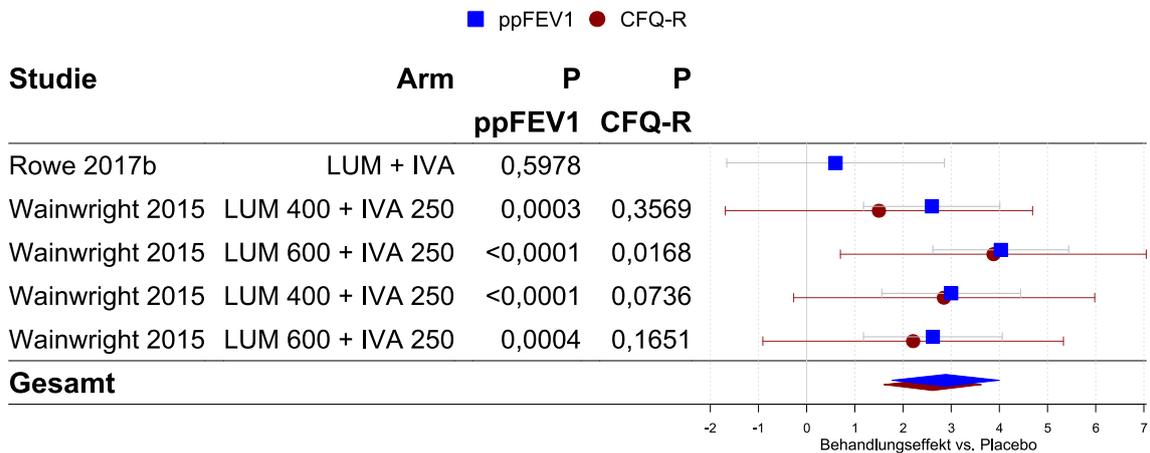
wurden zwei Dosierungen von Lumacaftor (400mg und 600mg) in der Kombinationstherapie mit Ivacaftor 250mg verglichen.

Für die TRAFFIC Studie wurde der Therapieeffekt gegen Placebo für die Therapie mit Lumacaftor 400mg + Ivacaftor 250mg mit 2,6 Prozentpunkten (P: 0,0003; 95% CI: 1,18 bis 4,01) angegeben. Für den CFQ-R Respiratory Domain Score ergab sich für diesen Therapiearm ein Therapieeffekt von 1,5 Punkten (95% CI: -1,69 bis 4,69), welcher jedoch nicht signifikant war (P: 0,3569). Für die Dosierung Lumacaftor 600mg + Ivacaftor 250mg wurde ein Therapieeffekt gegen Placebo für die ppFEV1 von 4,03 Prozentpunkten (P: <0,0001; 95% CI: 2,62 bis 5,44) und für den CFQ-R Respiratory Domain Score von 3,88 Punkten (P: 0,0168; 95% CI: 0,7 bis 7,05) angegeben. Der Anteil von Studienteilnehmern ohne Pulmonale Exazerbation im Beobachtungszeitraum lag in der Gruppe Lumacaftor 400mg + Ivacaftor 250mg bei 69,8%, in der Gruppe Lumacaftor 600mg + Ivacaftor 250mg bei 69,9% und in der Placebogruppe bei 60,3%.

Für die TRANSPORT Studie wurde der Therapieeffekt gegen Placebo für die Therapie mit Lumacaftor 400mg + Ivacaftor 250mg mit 3,0 Prozentpunkten (P: <0,0001; 95% CI: 1,56 bis 4,44) angegeben. Das Ergebnis für den CFQ-R Respiratory Domain Score war für diesen Therapiearm bei einem Therapieeffekt von 2,85 Punkten (95% CI: -0,27 bis 5,98) knapp nicht signifikant (P: 0,0736). Für die Dosierung Lumacaftor 600mg + Ivacaftor 250mg wurde ein Therapieeffekt gegen Placebo für die ppFEV1 von 2,62 Prozentpunkten (P: 0,0004; 95% CI: 1,18 bis 4,06) und für den CFQ-R Respiratory Domain Score von 2,21 Punkten (95% CI: -0,91 bis 5,33) angegeben, welcher jedoch nicht signifikant war (P: 0,1651). Der Anteil von Studienteilnehmern ohne Pulmonale Exazerbation im Beobachtungszeitraum lag in der Gruppe Lumacaftor 400mg + Ivacaftor 250mg bei 71,1%, in der Gruppe Lumacaftor 600mg + Ivacaftor 250mg bei 63,2% und in der Placebogruppe bei 52,9%.

Für die ppFEV1 ergab sich über die zwei Studien Rowe et al 2017b und Wainwright et al. 2015 ein Therapieeffekt von 2,88 Prozentpunkten (95% CI: 1,77 bis 4). Die Absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline über alle Therapiegruppen aller Studien hinweg betrug 2,46 Prozentpunkte (95% CI: 1,26 bis 3,65) gegenüber -0,54 Prozentpunkte (95% CI: -1,18 bis 0,1). Der Therapieeffekt gegen Placebo für den CFQ-R Respiratory Domain Score wurde

nur von Wainwright et al. 2015 angegeben und betrug für beide Dosierungen beider Studien (TRAFFIC und TRANSPORT) 2,62 Punkte (95% CI: 1,6 bis 3,63). Die absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von der Baseline über alle Therapiegruppen hinweg betrug 4,95 Punkte (95% CI: 3,46 bis 6,43) gegenüber 1,3 Punkten (95% CI: -2,98 bis 5,58) für die Placebogruppen.

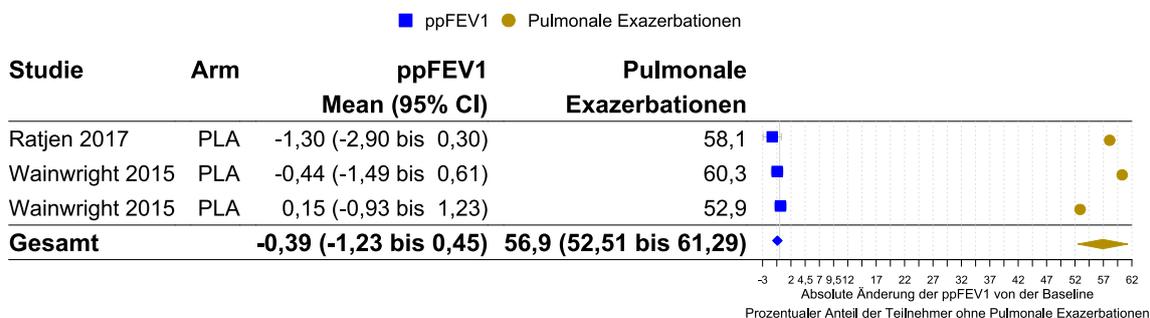
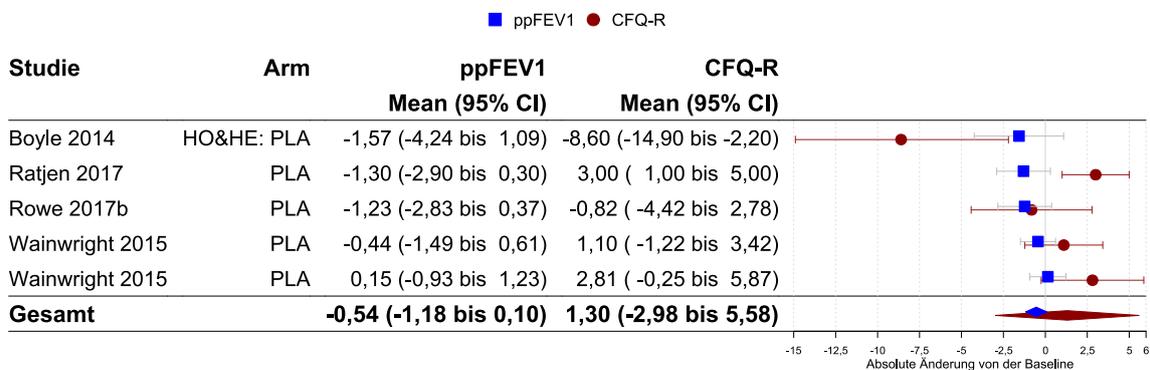


Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**IVA:** Ivacaftor; **LUM:** Lumacaftor; **P:** Signifikanzwert; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität;

**CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

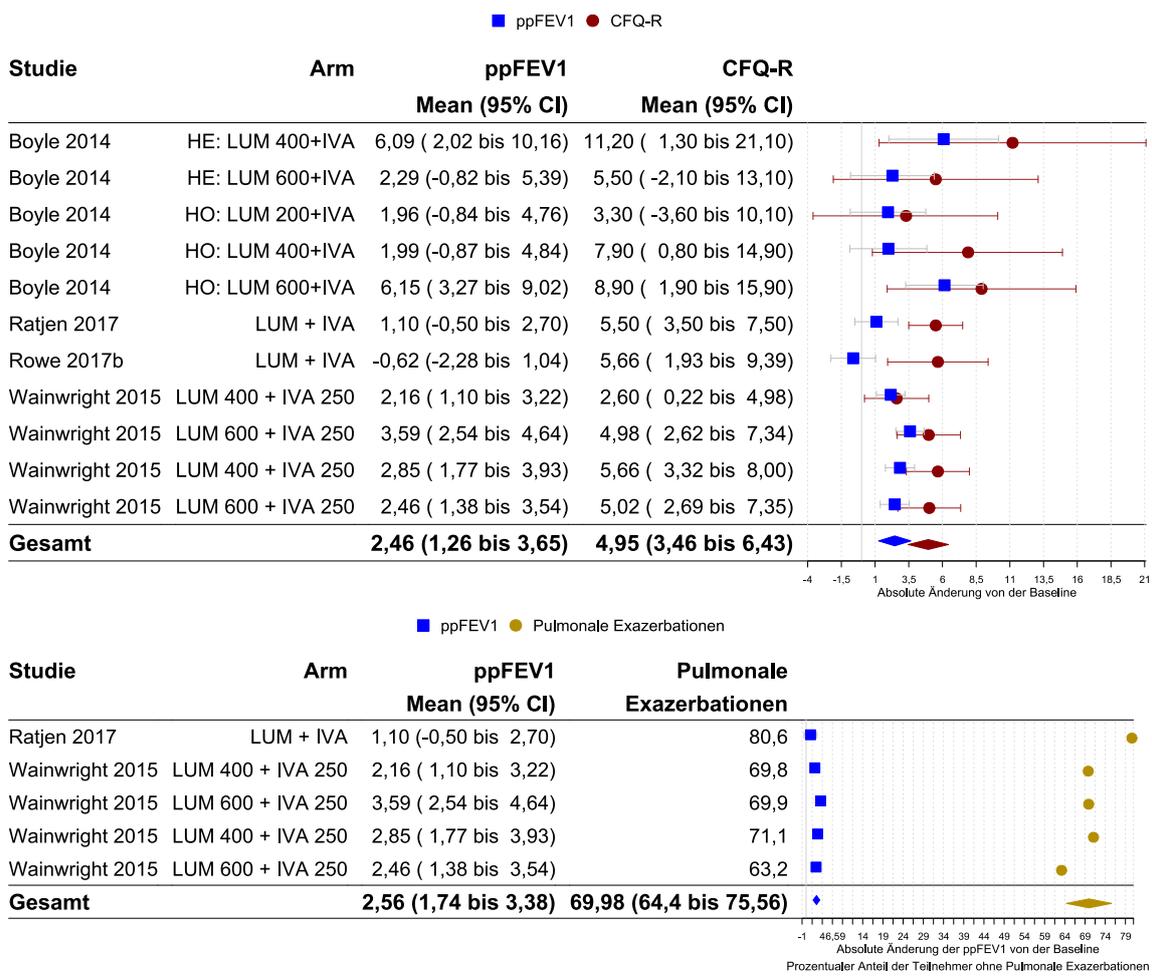
**Abbildung 4.7: Therapieeffekte Lumacaftor + Ivacaftor**



**PLA:** Placebo; **HO:** Homozygot; **HE:** Heterozygot; **CI:** Konfidenzintervall; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte

Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.8: Lumacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen**



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; HO: Homozygot; HE: Heterozygot; CI: Konfidenzintervall;

ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.9: Lumacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen**

#### 4.2.5.4. Tezacaftor + Ivacaftor

Die Kombinationstherapie mit Tezacaftor und Ivacaftor wurde in drei Studien [57, 170, 191] untersucht. Davon war eine Studie der Phase II [57] und zwei Studien der Phase III [170, 191].

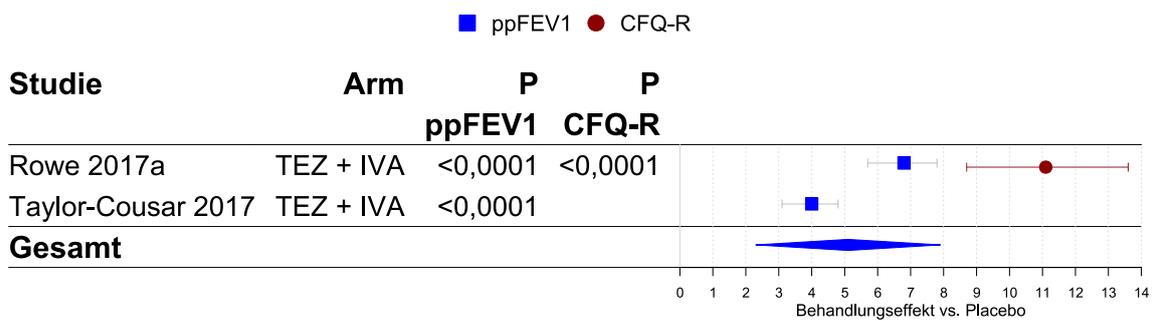
Die Phase II Studie Donaldson et al. 2018 [57] wurde in Therapiezentren in den USA, Deutschland, England und Kanada durchgeführt. Sie schloss 216 Teilnehmer ab einem Alter von zwölf Jahren mit einer F508del oder G551D Mutation ein, wovon acht Teilnehmer im Verlauf ausschieden. Die Studie war im Parallel-Design und die Therapiedauer betrug 28 Tage. Sie bestand aus drei Parts A-C, wobei in den Parts A und B nur Teilnehmer, die eine homozygote F508del Mutation, aufwiesen eingeschlossen wurden. In Part A wurde die

Tezacaftor Dosis eskaliert, um mögliche Therapieregime zu ermitteln. In Part B wurden die die vielversprechendsten Dosierungen aus Part A getestet. In Part C wurde die Kombinationstherapie Tezacaftor + Ivacaftor zusätzlich an Teilnehmern getestet, die ein kombinierte F508del/G551D Mutation aufwiesen. Für die Endpunkte ppFEV1 und CFQ-R Respiratory Domain Score wurden keine Therapieeffekte angegeben. Die absoluten Änderungen von der Baseline für beide Endpunkte für alle Studienarme können der Tabelle 4.4 auf Seite 67 entnommen werden.

Die Phase III Studie Rowe et al. 2017a [170] untersuchte sowohl Ivacaftor als Monotherapie, als auch die Kombinationstherapie Tezacaftor + Ivacaftor. Die Studie wurde bereits im Kapitel 4.2.5.1 ab Seite 75 beschrieben. Für den Therapiearm mit der Kombinationstherapie Tezacaftor + Ivacaftor ergab sich für die ppFEV1 ein Therapieeffekt gegen Placebo von 6,8 Prozentpunkten (P: <0,0001; 95% CI: 5,7 bis 7,8). Für den CFQ-R Respiratory Domain Score ergab sich ein Therapieeffekt gegen Placebo für diesen Arm von 11,1 Punkten (P: <0,0001; 95% CI: 8,7 bis 13,6)

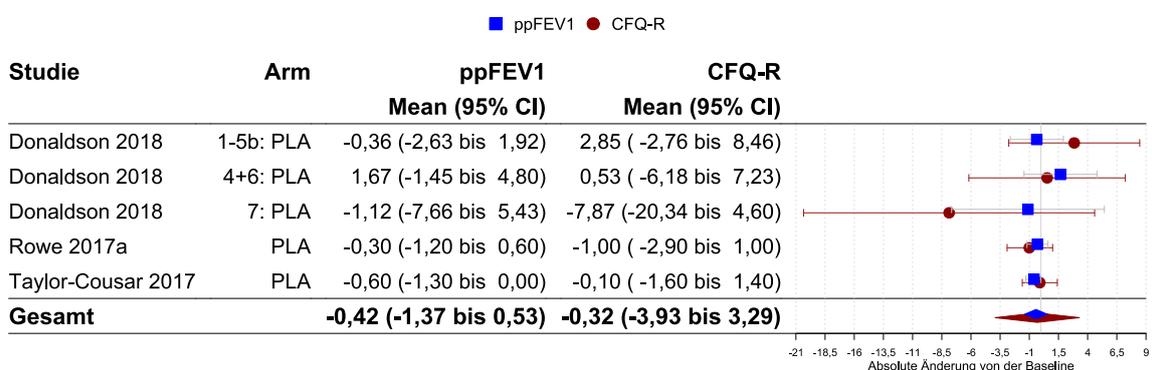
Taylor-Cousar et al. 2017 [191] war eine Phase III Studie im Parallel Design mit 530 Teilnehmern ab zwölf Jahren mit einer F508del Mutation. Über eine Therapiedauer von 24 Wochen wurden die Teilnehmer in Zentren in Frankreich, Irland, den Niederlanden, der Schweiz und England untersucht. Es wurde die Kombinationstherapie von Tezacaftor 100mg pro Tag + 150mg Ivacaftor pro 12 Stunden verglichen. Eine anschließende Open-Label Erweiterungsstudie wurde nicht in diese Arbeit eingeschlossen. Der Therapieeffekt gegen Placebo für die ppFEV1 wurde mit 4,0 Prozentpunkten angegeben (P: <0,0001; 95% CI: 3,1 bis 4,8). Die absolute Änderung von der Baseline für die Therapiegruppe für die ppFEV1 wurde mit 3,4 Prozentpunkten (95% CI: 2,7 bis 4) gegenüber -0,6 Prozentpunkten (95% CI: -1,3 bis 0) für die Placebogruppe angegeben. Der Therapieeffekt für den CFQ-R Respiratory Domain Score wurde nicht angegeben. Die absolute Änderung von der Baseline für den CFQ-R Respiratory Domain Score wurde für die Therapiegruppe mit 5,0 Punkten (95% CI: 3,5 bis 6,5) gegenüber -0,1 Punkten (-1,6 bis 1,4) für die Placebogruppe angegeben. Der Anteil von Studienteilnehmern ohne Pulmonale Exazerbation im Beobachtungszeitraum lag in der Therapiegruppe bei 75,0% und in der Placebogruppe bei 65,6%.

Der durchschnittliche gewichtete Therapieeffekt gegenüber Placebo über den Studien Rowe et al. 2017a und Taylor-Cousar et al. 2017 für die Kombinationstherapie mit Tezacaftor + Ivacaftor betrug für die ppFEV1 5,1 Prozentpunkte (95% CI: 2,3 bis 7,9). Der Therapieeffekt gegen Placebo für den CFQ-R Respiratory Domain Score wurde nur von Rowe et al. 2017a angegeben. Die durchschnittliche gewichtete absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline betrug über alle Therapiegruppen hinweg 4,12 Prozentpunkte (95% CI: 3,12 bis 5,11) gegenüber -0,42 Prozentpunkten (95% CI: -1,37 bis 0,53) über alle Placebogruppen hinweg. Für die durchschnittliche gewichtete absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von der Baseline ergab sich über alle Therapiegruppen hinweg ein Wert von 6,09 Punkten (95% CI: 4,4 bis 7,78) gegenüber -0,32 Punkten (95% CI: -3,93 bis 3,29) über alle Placebogruppen hinweg.



IVA: Ivacaftor; TEZ: Tezacaftor; P: Signifikanzwert; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

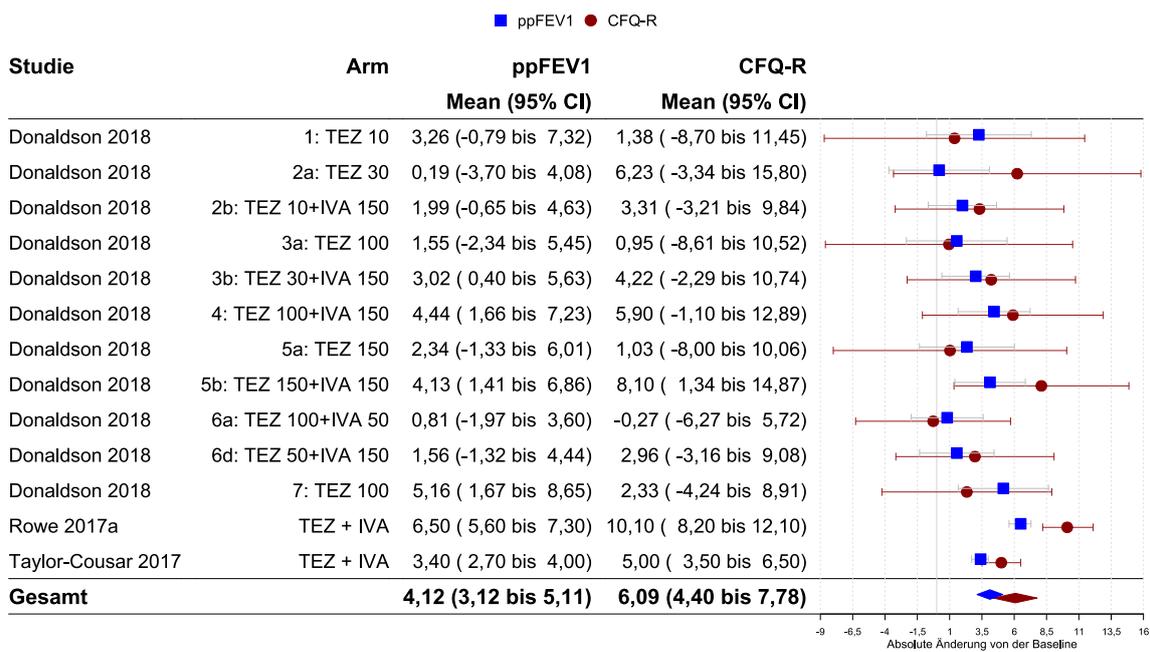
**Abbildung 4.10: Therapieeffekte Tezacaftor + Ivacaftor**



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

PLA: Placebo; CI: Konfidenzintervall; ppFEV1: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.11: Tezacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen**



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**IVA:** Ivacaftor; **TEZ:** Tezacaftor; **CI:** Konfidenzintervall; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität;

**CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

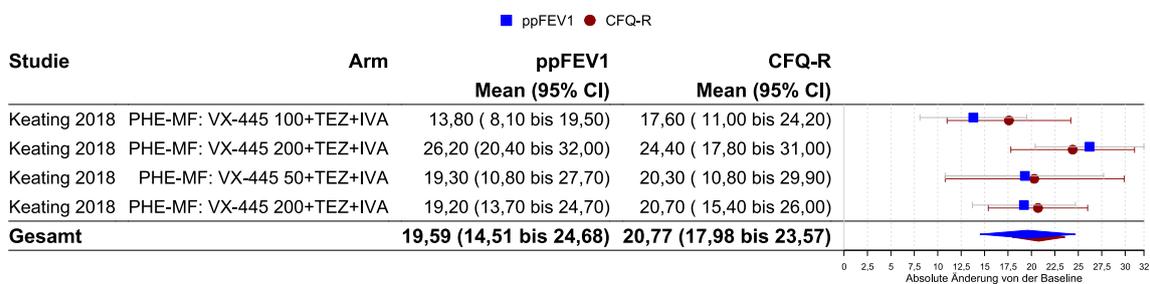
#### Abbildung 4.12: Tezacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen

#### 4.2.5.5. VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor

Für die Kombinationstherapie VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor wurde zum Zeitpunkt der Literatursuche nur die Phase II Studie Keating et al. 2018 [99] gefunden.

Diese Studie im Parallel-Design fand in vier Kohorten A bis D mit insgesamt 123 Teilnehmern ab 18 Jahren in Zentren in Australien, den USA, Deutschland, Irland und Kanada statt. Über einen Therapiezeitraum von vier Wochen hinweg wurden Patienten mit einer F508del Mutation untersucht. Patienten in den Kohorten A, B und D waren heterozygot für die F508del Mutation, Patienten der Kohorte C homozygot für die F508del Mutation. In der Kohorte A wurde die Sicherheit der Kombinationstherapie mit einer Dosierung von VX-445 von 100mg an acht Patienten getestet. Im Anschluss wurde in der Kohorte B die optimale Dosierung von VX-445 bestimmt, wobei die Dosierung von 200mg VX-445 ausgewählt wurde. Diese Dosierung wurde in Kohorte C an Teilnehmern mit einer homozygoten F508del Mutation getestet. In Kohorte D wurde VX-445 zusätzlich in Kombination mit Tezacaftor und dem experimentellen Wirkstoff VX-561 getestet. Für die Therapiegruppe mit der Kombinationstherapie von 200mg

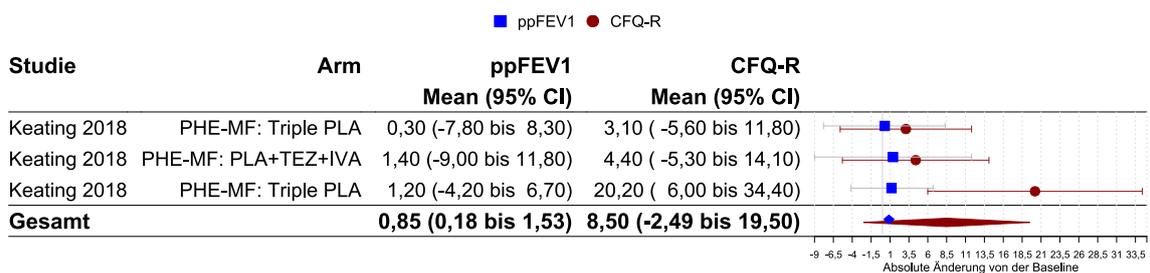
VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor zeigte sich in Kohorte C eine absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline von 19,2 Prozentpunkten (95% CI: 13,7 bis 24,7) gegenüber 1,4 (95% CI: -9 bis 11,8) in der Placebogruppe mit Placebo + Tezacaftor + Ivacaftor. Ein ähnlich starker Effekt zeigte sich für diese Therapiegruppe in der absoluten Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von 20,7 Punkten (95% CI: 15,4 bis 26) gegenüber 4,4 Punkten (95% CI: -5,3 bis 14,1) in der Placebogruppe mit Placebo + Tezacaftor + Ivacaftor. Die Therapieeffekte für die ppFEV1 und den CFQ-R Respiratory Domain Score wurden nicht angegeben. Die Endpunktwerte der restlichen Studiengruppen können der Tabelle 4.4 auf Seite 67 entnommen werden.



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**IVA:** Ivacaftor; **TEZ:** Tezacaftor; **VX-445:** Experimenteller CFTR-Modulator; **PHE:** Phe508del; **MF:** Minimale Funktion;  
**CI:** Konfidenzintervall; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

#### Abbildung 4.13: VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**PLA:** Placebo; **IVA:** Ivacaftor; **TEZ:** Tezacaftor; **PHE:** Phe508del; **MF:** Minimale Funktion

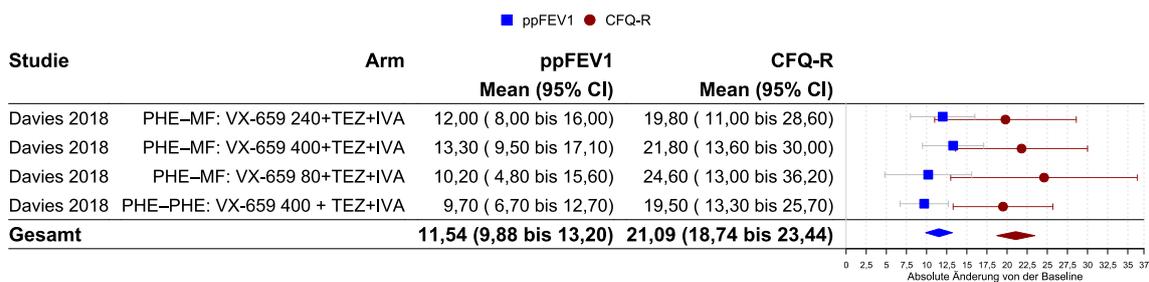
**CI:** Konfidenzintervall; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

#### Abbildung 4.14: VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen

#### **4.2.5.6. VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor**

Auch für die Kombinationstherapie VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor wurde zum Zeitpunkt der Literatursuche nur eine veröffentlichte Studie [50] gefunden.

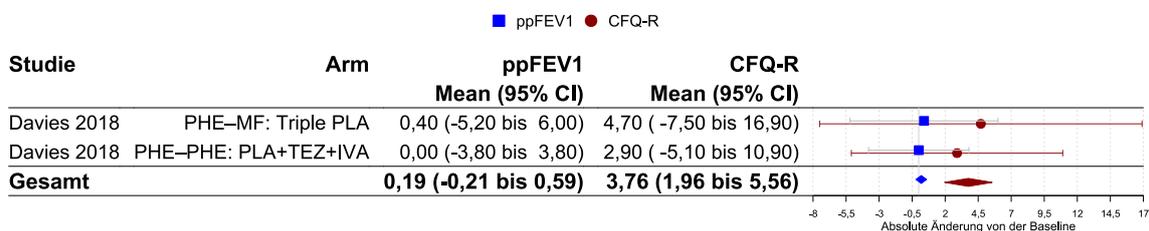
Davies et al. 2018 [50] untersuchte in vier Kohorten A bis D die Kombinationstherapie VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor an insgesamt 129 Teilnehmern ab 18 Jahren mit einer F508del Mutation. Das Dropout lag bei zwei Teilnehmern. Die Studie fand in Zentren in England, den USA, Deutschland, Irland und Israel statt. Es handelte sich um eine Studie im Parallel-Design. In der Kohorte A wurde die Sicherheit der Kombinationstherapie an neun Teilnehmern getestet. Die Therapiedauer betrug in dieser Kohorte zwei Wochen. Im Anschluss wurde in der Kohorte B die optimale Dosierung ermittelt. Die Therapie mit 400mg VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor stellte sich dabei als am wirksamsten heraus. Diese Therapieregime wurde dann in der Kohorte C an 18 Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation getestet. In der Kohorte D wurde zusätzlich die Dosierung mit 400mg VX 659 in der Kombination mit Tezacaftor und VX-561 getestet. Die absolute Änderung der ppFEV1 von der Baseline in der Therapiegruppe der Kohorte C mit einer Dosierung von 400mg VX-659 wurde mit 9,7 Prozentpunkten (95% CI: 6,7 bis 12,7) gegenüber 0 Prozentpunkten (95% CI: -3,8 bis 3,8) in der Placebogruppe mit Placebo + Tezacaftor + Ivacaftor angegeben. Für die absolute Änderung des CFQ-R Respiratory Domain Scores ergab sich in dieser Therapiegruppe ein Wert von 19,5 Punkten (95% CI: 13,3 bis 25,7) gegenüber 2,9 Punkten (95% CI: -5,1 bis 10,9) in der Placebogruppe. Die Therapieeffekte für die ppFEV1 und den CFQ-R Respiratory Domain Score wurden nicht angegeben. Die Endpunktwerte der restlichen Gruppen können der Tabelle 4.4 auf Seite 67 entnommen werden.



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**IVA:** Ivacaftor; **TEZ:** Tezacaftor; **VX-659:** Experimenteller CFTR-Modulator; **PHE:** Phe508del; **MF:** Minimale Funktion; **CI:** Konfidenzintervall; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.15: VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor – Therapiegruppen**



Zahlen hinter Therapeutika stehen für die Dosierung in Milligramm.

**PLA:** Placebo; **IVA:** Ivacaftor; **TEZ:** Tezacaftor; **PHE:** Phe508del; **MF:** Minimale Funktion; **CI:** Konfidenzintervall; **ppFEV1:** Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain)

**Abbildung 4.16: VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor - Placebogruppen**

### 4.3. Bewertung der Studien

Um die Qualität der eingeschlossenen Studien zu überprüfen, wurden alle eingeschlossenen Studien mit dem Risk of Bias Tool in Version 2 (RoB2-Tool) [158] bewertet. Das RoB2-Tool ermöglicht die Einschätzung des Risikos eines systematischen Fehlers in den untersuchten Studien in fünf unterschiedlichen Domänen, welche in einem Gesamtrisiko zusammengefasst werden.

Die Risikokriterien wurden für die relevanten Endpunkte ppFEV1, CFQ-R Respiratory Domain Score und „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum“ einzeln angewandt und das höhere Risiko als Gesamtrisiko genommen.

Tabelle 4.7 (Seite 90) bietet zunächst eine Übersicht über das Ergebnis der Bewertungen, Abbildung 4.17 (Seite 91) zeigt die prozentuale Verteilung der Ergebnisse für die fünf Domänen des RoB2-Tools. Im Anschluss wird auf das Ergebnis der Bewertung der Studien in diesen Domänen genauer eingegangen.

Tabelle 4.7: RoB2 Bewertung

Studie	Risiko ppFEV1	Risiko PEs	Risiko CFQ-R	Gesamtrisiko
Boeck et al. 2014 [12] <sup>1</sup>				
Boyle et al. 2014 [15]				
Rowe et al. 2017b [169]				
Clancy et al. 2012 [26]				
Davies et al. 2013a [47] <sup>1</sup>				
Davies et al. 2018 [50]				
Davies et al. 2013b [49]				
Donaldson et al. 2018 [57]				
Flume et al. 2012 [77]				
Keating et al. 2018 [99]				
Moss et al. 2015 [126]				
Ramsey et al. 2011 [153]				
Ratjen et al. 2017 [154]				
Rowe et al. 2017a [170] <sup>1</sup>				
Taylor-Cousar et al. 2017 [191]				
Wainwright et al. 2015 [201] Traffic				
Wainwright et al. 2015 [201] Transport				

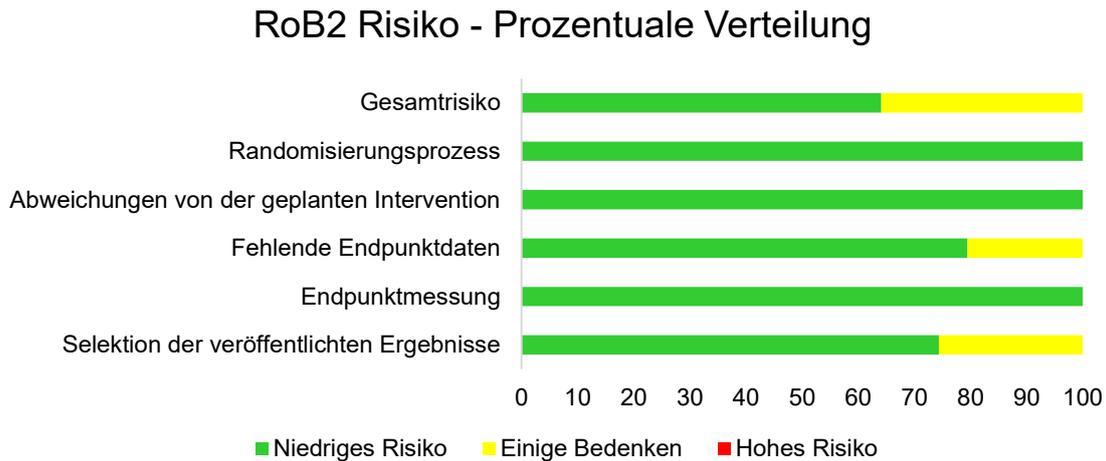
Alle eingeschlossenen Studien wurden mit dem RoB2-Tool bewertet. Aus dem höchsten Risiko eines Studienendpunkts ergibt sich das Gesamtrisiko der Studie.

<sup>1</sup>Crossover-Studie, wurde der Crossover-Version des RoB2-Tools bewertet

**ppFEV1**: Anteil der erwarteten forcierte Einsekundenkapazität; **PEs**: Pulmonale Exazerbationen (Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum); **CFQ-R**: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Respiratory Domain);

: Low (Niedriges Risiko); : Some Concerns (Einige Bedenken);

: High (Hohes Risiko); : Nicht anwendbar



Darstellung der prozentuellen Verteilung der Risikoklassen über alle Studienendpunkte aufgeschlüsselt nach Domäne. Abwertungen erfolgten ausschließlich in den Domänen „Fehlende Endpunktdaten“ und „Selektion der veröffentlichten Ergebnisse“.

**Abbildung 4.17: RoB2 Risiko - Prozentuale Verteilung**

### 4.3.1. Gesamtrisiko

Das Gesamtrisiko ist das am Ende stehende Ergebnis der Bewertung. Es ergibt sich aus dem höchsten Risiko – also dem schlechtesten Ergebnis - einer Unterdomäne. Wenn also eine Studie in vier Domänen ein niedriges Risiko aufwies und nur z.B. im Randomisierungsprozess ein hohes Risiko aufwies, erhielt diese Studie als Gesamtrisiko ein hohes Risiko.

Neun der 16 untersuchten Studien wiesen eine gute Qualität in Bezug auf die untersuchten Endpunkte ppFEV1, CFQ-R Respiratory Domain Score und „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum“ auf, die anderen sieben Studien wiesen einige Bedenken auf. Keine Studie wies ein hohes Risiko für die untersuchten Endpunkte auf. Der Endpunkt ppFEV1 wies dabei in elf von 16 untersuchten Studien ein geringes Risiko auf, der Endpunkt CFQ-R Respiratory Domain Score nur in zehn von 16 untersuchten Studien. Der Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum“ kam in fünf Studien vor und zeigte in diesen ein geringes Risiko.

Die bemängelten Domänen waren dabei „Selektion der veröffentlichten Ergebnisse“ und „Fehlende Endpunktdaten“. Alle anderen Domänen wiesen in allen Studien ein geringes Risiko auf.

### **4.3.2. Randomisierungsprozess**

In sechs Studien war der Randomisierungsprozess im Studienprotokoll beschrieben [50, 99, 153, 170, 191, 201]. In vier Studien war er im Journalartikel oder dem ergänzenden Anhang beschrieben [15, 126, 154, 169]. Für vier Studien war lediglich beschrieben, dass sie randomisiert und verblindet durchgeführt wurden [12, 26, 49, 57, 77]. Diesen Studien wurde, entsprechend des Begleitdokuments des RoB2 Tools [158], eine ordnungsgemäße Durchführung der Randomisierung und Verblindung unterstellt, da sie in bekannten Journalen veröffentlicht wurden. Sieben Studien verwendeten ein interaktives Sprachsystem (IVRS) oder ein interaktives Web System (IWRS) [126, 153, 154, 169, 170, 191, 201] zur Randomisierung. Eine Studie verwendete ein IVRS oder IWRS für einen Teilabschnitt der Studie [50]. Abweichungen in den Baseline-Charakteristiken zwischen den Gruppen, die auf einen fehlerhaften Randomisierungsprozess hindeuten könnten, wurden in keiner Studie gefunden.

### **4.3.3. Abweichungen von der geplanten Intervention**

Für sechs Studien konnten die Vorgaben zur Ver- und Entblindung in ihren Studienprotokoll gefunden werden [50, 99, 153, 170, 191, 201], für acht Studien konnte nur dem Journal-Artikel entnommen werden, dass sie verblindet durchgeführt worden seien, ohne genauere Angaben zu machen [12, 15, 26, 49, 57, 77, 126, 154, 169]. In allen Studien konnte die Analyse nach dem „intention-to-treat“ Effekt nachvollzogen werden.

### **4.3.4. Fehlende Endpunktdaten**

Für die Endpunktdaten wurden ausschließlich die für die spätere Analyse relevanten Endpunkte ppFEV1, CFQ-R Respiratory Domain Score und „Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum“ berücksichtigt. Für fünf Studien lag das Dropout bei über fünf Prozent, ohne dass ein Nachweis erbracht wurde, dass das Ausscheiden der Teilnehmer einen studienbedingten Grund hatte oder ein Bias durch z.B.

---

statistische Analysen ausgeschlossen werden konnte [15, 77, 153, 154, 169]. Dies führte zu einer Abwertung für diese Studien in dieser Domäne.

#### **4.3.5. Endpunktmessung**

Die Messungen der ppFEV1 wurden in allen Studien nach anerkannten Standards, wie den Guidelines der American Thoracic Society, durchgeführt. Der CFQ-R ist ein standardisierter Fragebogen. In keiner Studie konnte ein Hinweis darauf gefunden werden, dass die Messung des CFQ-R Respiratory Domain Scores von diesen Standards abwich. In keiner Studie fand sich ein Hinweis darauf, dass sich die Durchführung der Tests zwischen den Gruppen unterschied. Bei den Studien, deren Studienprotokoll vorlagen, konnte dies anhand der Zeitpläne der Testtage nachvollzogen werden [50, 99, 153, 191, 201]. Bei den restlichen Studien konnten die Messzeitpunkte im Journal-Artikel [126], dem ergänzenden Anhang [49] oder dem ClinicalTrials.gov Eintrag nachvollzogen werden [57]. Bei drei Studien fanden sich keine genaueren Informationen über die Messungen [15, 26, 169]. Für keine Studie fand sich ein Hinweis darauf, dass die Verblindung während der Endpunktmessung aufgehoben wurde.

Eine anerkannte Definition von Pulmonalen Exazerbationen existiert nicht, allerdings verwendeten die untersuchten Studien die Definition vorheriger Studien zu CFTR-Modulatoren und beschrieben dies in ihren Studienprotokollen [150].

#### **4.3.6. Selektion der veröffentlichten Ergebnisse**

Bei sechs Studien, deren Studienprotokoll oder Statistik- und Analyseplan (SAP) vorlag, konnte nachvollzogen werden, dass die veröffentlichten Ergebnisse im Einklang mit diesen waren [50, 99, 153, 170, 191, 201]. Für vier Studien ohne Studienprotokoll oder SAP wurde die Bearbeitungshistorie des ClinicalTrials.gov Eintrags durchgesehen, ohne Hinweise auf nachträgliche Änderungen zu finden [26, 49, 57, 154]. Für vier Studien konnten keine Informationen über eine vordefinierten SAP gefunden werden, was zu einer Abwertung führte [15, 77, 126, 169]. Da sowohl die ppFEV1 als auch CFQ-R Respiratory Domain Score standardisierte Werte sind, wurde nicht angenommen, dass diese durch abweichende Messverfahren erhoben wurden. Zwar kann insbesondere die

FEV1 durch unterschiedliche Messgeräte wie durch einen einfachen Pneumotachograph oder per Ganzkörperplethysmographie bestimmt werden, es wurde jedoch davon ausgegangen, dass das Messverfahren innerhalb einer Studie nicht verändert wurde und die relativen Änderungen vergleichbar sind. Die Definitionsproblematik von Pulmonalen Exazerbationen wurde bereits in Kapitel 4.3.5 besprochen und gilt auch für diesen Punkt. Für alle Studien war das statistische Verfahren zur Analyse der Endpunkte angegeben. Keine Angaben hätten hier zu einer Abwertung geführt.

#### **4.4. Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt**

##### **4.4.1. Aufbereitung der Daten**

Da nach Abschluss der Literatursuche wie erwartet wurde keine Daten zu einzelnen Patienten verfügbar waren, musste für die Auswertung auf die veröffentlichten aggregierten Daten auf Ebene der Therapiegruppen zurückgegriffen werden.

Die wie in Kapitel 3.3.6.1 (Seite 58 f.) generierten Daten lieferten für die Validierung der ppFEV1 gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score 3344 Patienten aus 61 Studiengruppen aus 21 Studienkohorten. 18 Kohorten hatten ein Parallel-Design, drei Kohorten hatten ein Crossover Design. Zur Validierung der ppFEV1 gegen Pulmonale Exazerbationen standen 1935 Patienten aus sechs Studiengruppen zur Verfügung.

##### **4.4.2. Einteilung der Studien in Gruppen**

Die Studien, die zur Validierung der ppFEV1 gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score zur Verfügung standen, unterschieden sich in ihrer Intervention, der Teilnehmerpopulation und im Studiendesign voneinander. Um die Auswirkung dieser Heterogenität auf die Auswertung zu berücksichtigen, wurden die Studien zur Auswertung nach ihrer Intervention, Population und ihres Designs in Gruppen unterteilt und separat ausgewertet.

Für die Validierung der ppFEV1 gegen Pulmonale Exazerbationen standen fünf Studien zur Verfügung, welche alle im Parallel-Design durchgeführt wurden, ansonsten aber ebenso heterogen waren. Aufgrund der geringeren Studienzahl

war eine Auswertung in Untergruppen hier jedoch nicht möglich. Vergleichend wurde die ppFEV1 mit den Studien dieser Auswertgruppe auch gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score ausgewertet.

**Tabelle 4.8: Auswertungsgruppen**

Klinischer Endpunkt	Gruppe	Studien	N <sup>1</sup>
PEs <sup>2</sup>	Alle	[153, 154, 191, 201]	6
CFQ-R <sup>3</sup>	Alle	[12, 15, 26, 47, 49, 50, 57, 77, 99, 126, 153, 154, 169, 170, 191, 201]	22
	IVA	[12, 47, 49, 77, 126, 153]	7
	LUM	[26]	1
	LUM + IVA	[15, 154, 169, 201]	5
	VX-659 + TEZ + IVA	[50]	2
	TEZ + IVA	[57, 170, 191]	5
	VX-445 + TEZ + IVA	[99]	3
	Parallel-Design	[15, 26, 49, 50, 57, 77, 99, 126, 153, 154, 169, 191, 201]	19
	Crossover-Design	[12, 47, 170]	3
	Genotyp: non-G551D Class III	[12]	1
	Genotyp: F508del	[15, 26, 50, 57, 77, 99, 154, 169, 170, 191, 201]	16
	Genotyp: G551D	[47, 49, 153]	3
	Genotyp: F508del/G551D	[57]	1
	Genotyp: Arg117His	[126]	1
	Auswertgruppe PEs <sup>2</sup>	[153, 154, 191, 201]	6

Die eingeschlossenen Studien wurden aufgrund von Merkmalen, welche wahrscheinlich das Ergebnis der Auswertung beeinflussen, in Gruppen eingeteilt, um die Auswirkung dieser Merkmale auf das Ergebnis zu untersuchen.

<sup>1</sup>N bezieht sich auf die eingeschlossenen Studiengruppen, weshalb N nicht der Anzahl der Studien entspricht; <sup>2</sup>Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum; <sup>3</sup>CFQ-R Respiratory Domain Score

**IVA:** Ivacaftor; **LUM:** Lumacaftor; **TEZ:** Tezacaftor

**VX-659** und **VX-445:** Vorläufige Bezeichnungen für derzeit in klinischer Erprobung befindliche CFTR-Modulatoren

### 4.4.3. Auswertung mit dem informationstheoretischen Modell

Im Anschluss konnte die Auswertung mit dem informationstheoretischen Modell erfolgen. Dieses lieferte für jede Auswertungsgruppe den Determinationskoeffizienten  $R_{ht}^2$  der, bezogen auf die eingeschlossenen Studiengruppen, die Abnahme der Entropie, also der Ungewissheit über den Wert des klinischen Endpunkts, durch die Kenntnis des Surrogatendpunkts beschreibt. Ein beispielhaftes  $R_{ht}^2$  von 0,8 bedeute also, dass bei Bekanntsein des Surrogatendpunkts die Ungewissheit über den Wert des klinischen Endpunkts um 80% reduziert werden könnte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.9 dargestellt.

**Tabelle 4.9: Ergebnisse des informationstheoretischen Modells**

Klinischer Endpunkt	Gruppe	N <sup>1</sup>	$R_{ht}^2$ (95% CI)
PEs <sup>3</sup>	Alle	6	0,45 (0,02 – 0,90)
	CFQ-R <sup>4</sup>	Alle	22
	IVA	7	0,65 (0,12 – 0,94)
	LUM	1	NA
	LUM + IVA	5	0,71 (0,13 – 0,97)
	VX-659 + TEZ + IVA	2	1,00 (1,00 – 1,00) <sup>2</sup>
	TEZ + IVA	5	0,95 (0,62 – 1,00)
	VX-445 + TEZ + IVA	3	1,00 (1,00 – 1,00) <sup>2</sup>
	Parallel-Design	19	0,72 (0,42 – 0,90)
	Crossover-Design	3	1,00 (1,00 – 1,00) <sup>2</sup>
	Genotyp: non-G551D Class III	1	NA
	Genotyp: F508del	16	0,79 (0,50 – 0,94)
	Genotyp: G551D	3	1,00 (1,00 – 1,00) <sup>2</sup>
	Genotyp: F508del/G551D	1	NA
	Genotyp: Arg117His	1	NA
	Auswertgruppe PEs <sup>3</sup>	6	0,90 (0,46 – 0,99)

Die Ergebnisse des informationstheoretischen Modells sind für die Auswertgruppen tabellarisch dargestellt. Eine genaue qualitative Darstellung findet sich im Text.

<sup>1</sup>Studiengruppen; <sup>2</sup>Ergebnis nicht verwertbar; <sup>3</sup>Anteil der Studienteilnehmer ohne Pulmonale Exazerbationen im Beobachtungszeitraum; <sup>4</sup>CFQ-R Respiratory Domain Score; **NA**: Nicht anwendbar;  $R_{ht}^2$ : Determinationskoeffizient auf Studienebene; **IVA**: Ivacaftor; **LUM**: Lumacaftor; **TEZ**: Tezacaftor; **VX-659** und **VX-445**: Vorläufige Bezeichnungen für derzeit in klinischer Erprobung befindliche CFTR-Modulatoren

Für die Validierung der ppFEV1 gegen Pulmonale Exazerbationen ergab sich für  $R_{ht}^2$  über alle fünf Studien hinweg einen Wert von 0,45 (95% CI: 0,02 – 0,90).

Die Validierung der ppFEV1 gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score konnte in mehreren Subgruppen erfolgen. Über alle Studien hinweg ergab sich für  $R_{ht}^2$  ein Wert von 0,62 (95% CI: 0,33 – 0,84). Die Auswertung nach Intervention getrennt ergab höhere Werte für  $R_{ht}^2$ . Für die Gruppe mit der Intervention Ivacaftor ergab sich ein  $R_{ht}^2$  von 0,65 (95%CI: 0,12 – 0,94), für die Gruppe mit der Intervention Lumacaftor + Ivacaftor ergab sich ein  $R_{ht}^2$  von 0,71 (95%CI: 0,13 – 0,97) und für die Gruppe mit der Intervention Tezacaftor + Ivacaftor ergab sich ein  $R_{ht}^2$  von 0,95 (95%CI: 0,62 – 1,00). Die Ergebnisse für die Gruppen mit der Intervention Lumacaftor als Monotherapie, VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor und VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor waren aufgrund einer zu geringen Zahl von Studiengruppen nicht verwertbar.

Für die Gruppe mit Studien im Parallel-Design ergab sich ein  $R_{ht}^2$  von 0,72 (95%CI: 0,42 – 0,90), die Gruppe mit Studien im Crossover-Design lieferte aufgrund einer zu geringen Zahl von Studiengruppen kein verwertbares Ergebnis.

Unter Einschluss aller Studien, deren Teilnehmer die F508del Mutation besaßen, ergab sich ein  $R_{ht}^2$  von 0,79 (95% CI: 0,50 – 0,94). Für die Auswertung nach den Genotypen non-G551D Class III und F508del/G551D standen nicht genug Daten für das Modell zur Verfügung. Die Berechnung für den Genotyp G551D lieferte kein verwertbares Ergebnis.

In der Auswertgruppe, welche für die Validierung der ppFEV1 gegen pulmonale Exazerbationen verwendet wurde, ergab sich für  $R_{ht}^2$  ein Wert von 0,90 (95% CI: 0,46 – 0,99).

---

## 5. Diskussion

Mit den vorliegenden Ergebnissen können die in Kapitel 2 (Seite 39 ff.) definierten Forschungsziele dieser Arbeit diskutiert werden. Diese waren

1. die Vorstellung des informationstheoretischen Modells als eine Möglichkeit zur Validierung von Surrogatendpunkten wie der ppFEV1 und
2. die Erstellung einer Literaturübersicht über Studien zu CFTR-Modulatoren, die sich für die Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt bei klinischen Studien zur Therapie der zystischen Fibrose eignen, sowie
3. die Validierung der ppFEV1 an Hand der Daten der gefundenen Studien.

### 5.1. Das informationstheoretische Modell

Das informationstheoretische Modell erwies sich als ein praktisch anwendbares Modell zur Validierung der ppFEV1. Wie im Methodenteil in Kapitel 3.3.6 (Seite 58 ff.) dargestellt, konnte das Modell praktisch durch eine kostenlos zur Verfügung stehende Statistiksoftware angewandt werden. Das von den Autoren des Modells bereitgestellte Softwaremodul für die Statistikumgebung R erleichterte die Berechnung des Modells erheblich, da das Modell nicht erst in die Statistiksoftware implementiert werden musste. Der von den Autoren beschriebene Vorteil des Modells, dass insbesondere im Vergleich zum beschriebenen metaanalytischen Ansatz einfacher zu lösende univariate lineare Gleichungsmodelle benötigt werden, zeigte sich auch in der Praxis. Wie im folgenden Kapitel 5.2 dargestellt, lieferte die Literatursuche ausreichend klinische Studien zur Berechnung des Modells. Als Problem stellte sich jedoch wie erwartet die Verfügbarkeit von Daten auf Patientenebene dar, was gesondert in den Limitationen dieser Arbeit im sich anschließenden Kapitel 5.4 (Seite 103 ff.) besprochen wird.

### 5.2. Literaturübersicht

Die gefundene Literatur über Studien zu CFTR-Modulatoren wurde in Kapitel 4.2 (Seite 64 ff.) ausführlich dargestellt. Ein Überblick konnte in Tabelle 4.3 (Seite 65 ff.) gegeben werden. Sie zeigt die Entwicklung der CFTR-Modulatoren, beginnend mit dem Wirkstoff Ivacaftor, in überwiegend groß angelegten,

multizentrischen Studien. Auffällig ist, dass alle gefundenen Studien von Vertex Pharmaceuticals Incorporated, dem Hersteller von Ivacaftor, Tezacaftor und Lumacaftor, gesponsort wurden. Zwei der in dieser Arbeit untersuchten Endpunkte, die ppFEV1 und der CFQ-R Respiratory Domain Score, kamen in allen eingeschlossenen Studien vor. Pulmonale Exazerbationen, der dritte untersuchte Endpunkt, kam nur in sechs eingeschlossenen Studien als Endpunkt vor (siehe Tabelle 4.6, Seite 73). Dies ist einerseits durch die beabsichtigte explizite Wahl der Suchbegriffe nach diesen Endpunkten bedingt, deckt sich andererseits aber auch mit den in der Handsuche mitberücksichtigten Übersichtsarbeiten [181, 183], welche ihren Fokus nicht explizit auf vorausgewählte Endpunkte legten, sowie den Überlegungen der „Cystic Fibrosis Foundation“ (Kapitel 1.3.5, Seite 31 ff.).

Dass die ppFEV1 in zwölf der 15 eingeschlossenen Studien als primärer Endpunkt verwendet wurde (siehe Kapitel 4.2.4, Seite 72) erscheint im Hinblick auf die in der Einleitung erwähnten Vorteile der Verwendung eines Surrogatendpunkts in klinischen Studien naheliegend, da es sich bei der zystischen Fibrose um eine seltene Erkrankung handelt, welche heutzutage zudem meist früh diagnostiziert und therapiert wird (siehe Kapitel 1.3.2, Seite 23). Dieser Umstand verdeutlicht den Bedarf einer Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt.

In der Zusammenschau zeigte sich, dass insbesondere für die Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt bei klinischen Studien zur Therapie der zystischen Fibrose gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score ausreichend randomisiert kontrollierte Studien zu CFTR-Modulatoren gefunden werden konnten. Zur Validierung der ppFEV1 gegen den Endpunkt Pulmonale Exazerbationen lagen mit sechs Studien, welche zudem unterschiedliche CFTR-Modulatoren untersuchten, weniger Studien vor.

Die im Kapitel 3.1.4 (Seite 42 ff.) beschriebene Datenbanksuche wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine größtmögliche Sensitivität bei einer trotzdem noch beherrschbaren Anzahl an Suchergebnissen zu erreichen. Wie im Ergebnisteil aus Abbildung 4.1 (Seite 64) ersichtlich wird, konnten 14 der 16 eingeschlossenen Studien durch die Datenbanksuche gefunden werden, es wären also zwei Studien ohne eine anschließende Handsuche übersehen

worden. Dieser Umstand verdeutlicht, dass trotz der Verfügbarkeit eines spezialisierten Studienregisters wie des verwendeten Cystic Fibrosis Trials Registers die Notwendigkeit besteht, für einen umfassenden Literaturüberblick sich nicht nur auf eine Quelle zu verlassen.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien kann in Bezug auf die drei untersuchten Endpunkte insgesamt als gut bewertet werden, da das Risiko eines systematischen Fehlers, wie es mit Hilfe des RoB2-Tools bewertet wurde, in der Mehrzahl der Studien (9/16) als gering und den restlichen acht Studien als moderat eingeschätzt wurde (siehe Tabelle 4.7, Seite 90). Die moderaten Bedenken lagen ausschließlich in den Domänen „Fehlende Endpunktdaten“ und „Selektion der veröffentlichten Ergebnisse“, wobei zu erwähnen ist, dass kein Hinweis auf Manipulation der veröffentlichten Daten gefunden werden konnte, sondern die während der Bewertung aufgetretenen Bedenken durch die veröffentlichten Daten nicht restlos ausgeräumt werden konnten. Bei dieser Einschätzung ist zu beachten, dass sie sich ausschließlich auf die untersuchten Endpunkte bezieht. Die in der Handsuche mitberücksichtigten Übersichtsarbeiten [181, 183] schätzen das Risiko eines systematischen Fehlers, bezogen auf ihre Fragestellung, höher ein. Insbesondere in der Domäne „Selektion der veröffentlichten Ergebnisse“ bewerteten die Autoren der Übersichtsarbeiten das Risiko eines systematischen Fehlers in den eingeschlossenen Studien häufig als hoch, während es in dieser Arbeit das Risiko höchstens als moderat bewertet wurde. Diese Diskrepanz lässt sich zum einen durch die unterschiedlichen Ziele dieser Arbeit und der genannten Übersichtsarbeiten erklären. Während sich diese Arbeit der Validierung der ppFEV1 widmet und somit nur dafür vorausgewählte relevante Endpunkte berücksichtigte, ist das Ziel der genannten Übersichtsarbeiten eine Einschätzung der klinischen Wirksamkeit der untersuchten CFTR-Modulatoren, wofür alle möglichen Endpunkte berücksichtigt werden müssen. Darüber hinaus ist trotz der Verwendung eines Tools wie des Rob2 Tools, mit dem nach möglichst objektiven Kriterien die Studien bewertet werden sollen, eine verbleibende Subjektivität der Prüfer nicht gänzlich auszuschließen.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien lassen tendenziell auf einen positiven Therapieeffekt der untersuchten Wirkstoffe schließen. Eine exaktere Aussage über die Wirksamkeit der von den eingeschlossenen Studien

untersuchten CFTR-Modulatoren mit einer Handlungsempfehlung für den klinischen Alltag kann und will diese Arbeit über die in Kapitel 4.2.5 (Seite 74 ff.) gegebene qualitative Darstellung der Studienergebnisse hinaus nicht liefern. Die im Voraus stattgefundenene Festlegung der Endpunkte zur Validierung der ppFEV1 schließt Studien ohne diese Endpunkte aus, zudem lässt sich durch die ebenfalls auf diese Endpunkte beschränkte Bewertung mit dem RoB2-Tool nur eine eingeschränkte Aussage über das insgesamte Evidenzlevel der eingeschlossenen Studien zu. Für eine klinische Handlungsempfehlung zur Therapie mit CFTR-Modulatoren sei auf die bereits erwähnten Übersichtsarbeiten von Skilton et al. [181] und Southern et al. [183] aus 2018 und 2019 für CFTR-Potentioren und CFTR-Korrektoren verwiesen.

### 5.3. Validierung der ppFEV1

Bevor auf die einzelnen Ergebnisse der Auswertgruppen eingegangen wird, soll der Blick auf die teils großen Konfidenzintervalle der Regressionskoeffizienten gelegt werden. Diese sind nicht auf fehlerhafte Berechnungen oder Daten zurückzuführen, sondern bei Modellen zur Validierung von Surrogatendpunkten durchaus üblich. Alonso und Molenberghs haben in ihrer Publikation zur Vorstellung des informationstheoretischen Modells [2] ihr Modell beispielhaft auf eine Studie angewandt, wobei sie auf Studienebene sowohl mit ihrem eigenen Modell, als auch mit anderen Modellen, zu ähnlich breiten Konfidenzintervalle kamen.

Die Ergebnisse der Validierung der ppFEV1 als Surrogatparameter zeigen insgesamt ein gemischtes Bild. Auffällig ist, dass die Auswertung über alle Studien hinweg (Auswertgruppe „Alle“) einen geringeren Zusammenhang zwischen der ppFEV1 und dem CFQ-R Respiratory Domain Score als die Einzelauswertungen für die Wirkstoffe zeigt ( $R_{ht}^2$  von 0,57 für „Alle“ gegenüber 0,65 für „IVA“ bis 0,95 für „TEZ + IVA“). Das erscheint insofern logisch, als dass die Wirkstoffe trotz ihrer Zugehörigkeit zur Wirkstoffklasse der CFTR-Modulatoren unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen, welche sich auch auf die Endpunkte in den klinischen Studien auswirken. Das gilt insbesondere für Ivacaftor als CFTR-Potentiator gegenüber Lumacaftor und Tezacaftor als CFTR-Korrektoren (vgl. Kapitel 1.1.6.2, Seite 15 ff.). Alonso und Molenberghs weisen in

ihrer Arbeit selbst auf den Umstand hin, dass die Ergebnisse für einen Wirkstoff nicht unbedingt auf einen anderen Wirkstoff übertragen werden können.

Das Ergebnis der Validierung der ppFEV1 gegenüber Pulmonalen Exazerbationen (PEs) konnte aufgrund der geringeren Anzahl an Studien in nur einer Auswertgruppe über alle Studien, die diesen Endpunkt dokumentierten, hinweg erfolgen. Die Auswertung gegen PEs zeigte einen geringeren Zusammenhang als die Auswertung gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score ( $R_{ht}^2$  von 0,45 für PEs gegenüber 0,57 für CFQ-R „Alle“). Darüber hinaus ergab die Auswertung gegen den CFQ-R Respiratory Domain Score in der Auswertgruppe der PEs einen wesentlich höheren  $R_{ht}^2$  (0,9 gegenüber 0,45 für PEs). Die ppFEV1 scheint also einen größeren Zusammenhang mit dem CFQ-R Respiratory Domain Score als mit PEs aufzuweisen.

Dabei sei allerdings auf zwei Punkte hingewiesen: Zum einen mussten die Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen aufgrund der Heterogenität ihrer Angabe auf eine gemeinsame Angabe umgerechnet werden (siehe Kapitel 3.3.6.1, Seite 58 f.). Wie in Kapitel 1.3.5.1 (Seite 32 ff.) dargestellt, existiert zudem keine einheitliche Definition einer pulmonalen Exazerbation. Zum anderen sind, wie in der Einleitung ebenfalls ausgeführt, pulmonale Exazerbationen insbesondere bei jungen Patienten seltene Ereignisse, so dass sie gegebenenfalls in den Beobachtungszeiträumen der Studien nicht erfasst werden. Diese Heterogenität der Angaben und Definitionen und die Seltenheit Pulmonaler Exazerbationen kann die Auswertung verfälschen.

Der hohe Zusammenhang zwischen der ppFEV1 und dem CFQ-R Respiratory Domain Score von  $R_{ht}^2 = 0,9$  in der Auswertgruppe der Pulmonalen Exazerbationen verwundert dennoch dahingehend, dass trotz unterschiedlicher untersuchter Wirkstoffe in dieser Auswertgruppe neben der Auswertgruppe „TEZ+IVA“ der höchste Zusammenhang zwischen der ppFEV1 und dem CFQ-R Respiratory Domain Score errechnet wurde. Es wirft die Frage der Signifikanz der errechneten Werte auf und führt zu den Limitationen dieser Arbeit, die im Folgenden genannt werden.

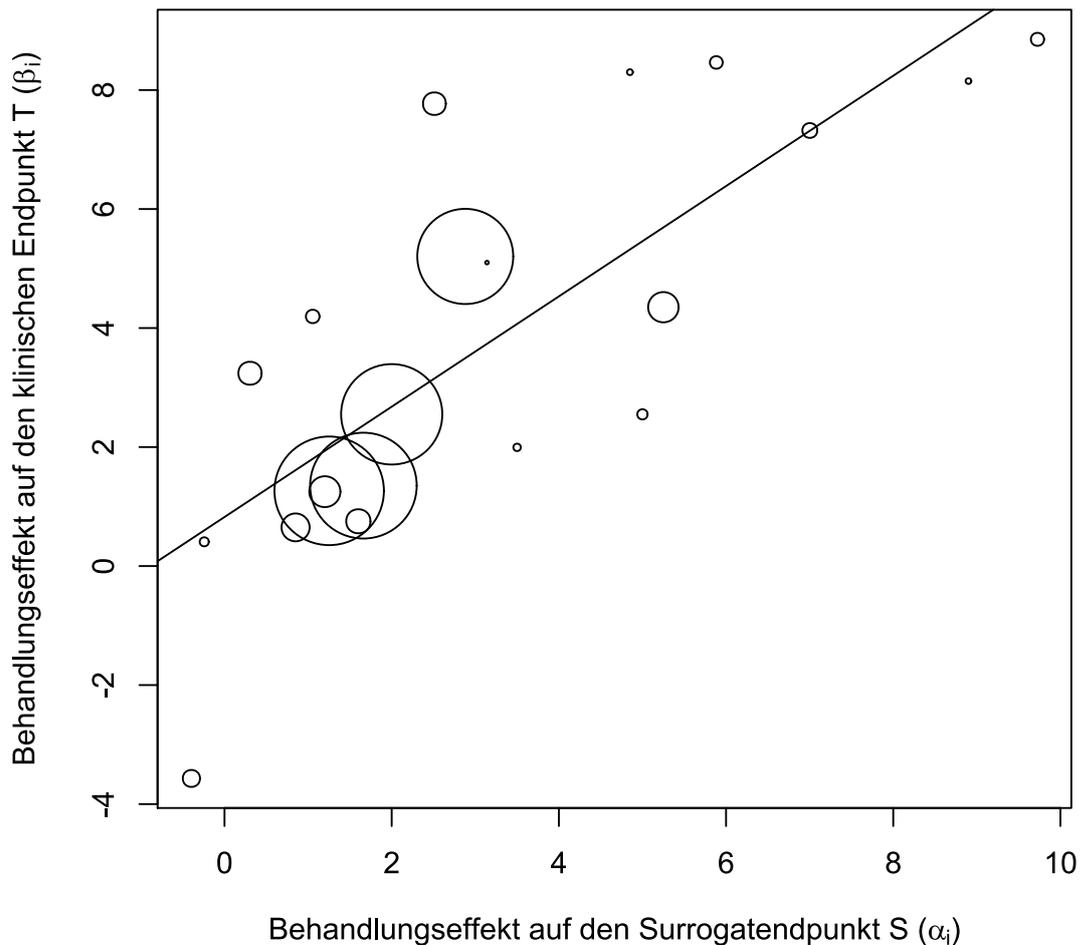
---

## 5.4. Limitationen dieser Arbeit

### 5.4.1. Patientendaten

Wie bereits bei der Beschreibung der Methodik in Kapitel 3.3.6.1 (Seite 58 f.) erwähnt, konnte durch die Literatursuche keine Daten zu einzelnen Patienten erhoben werden, welche für eine Validierung nach dem informationstheoretischen Modell erforderlich sind. Die beschriebene Generierung der Patientenendpunktdaten aus den aggregierten Endpunktdaten der Studiengruppen führt zwangsläufig zu einer Reduktion der Varianz der Verteilung der Endpunktdaten, was einen direkten Einfluss auf die Berechnungen nach dem informationstheoretischen Modell hat.

Dies wird besonders deutlich, wenn man die Regressionsgrade für die Auswertgruppe „alle“ graphisch wie in Abbildung 5.1 unten in einer Punktwolke darstellt. Jeder Punkt stellt den Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt  $T$  (Y-Achse) und den Surrogatendpunkt  $S$  (X-Achse) dar. Je größer die Fläche eines Punktes, desto häufiger war dieser Wert in der Grundgesamtheit vertreten. Es wird ein linearer Zusammenhang zwischen  $S$  und  $T$  angenommen. Die Regressionsgrade stellt unter dieser Annahme die bestmögliche Näherung an den linearen Zusammenhang dar und wird wie in Kapitel 3.3.6.2 (Seite 59 ff.) beschrieben berechnet. Bei Verwendung nicht aggregierter Patientendaten wären viele tausend Punkte sichtbar, durch Verwendung aggregierter Daten häufen sich alle Patienten einer Studiengruppe auf dem Mittelwert des Endpunktwerts ihrer Studiengruppe.



Darstellung der Auswertgruppe „alle“ als Punktwolke. Die Punkte stellen den Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt  $T$  (Y-Achse) und den Surrogatendpunkt  $S$  (X-Achse) dar. Je größer die Fläche eines Punktes, desto häufiger war dieser Wert in der Grundgesamtheit vertreten. Es wird ein linearer Zusammenhang zwischen  $S$  und  $T$  angenommen. Die Regressionsgrade stellt unter dieser Annahme die bestmögliche Näherung an den linearen Zusammenhang dar.

**Abbildung 5.1: Punktwolke Auswertgruppe "alle"**

Aufgrund der fehlenden Patientendaten konnte die Validierung mit dem informationstheoretischen Modell auch nur auf Studienebene erfolgen. Wie in den Kapiteln 3.3.3 (Seite 51 ff.) und 3.3.6.2 (Seite 59 ff.) beschrieben, ist neben der Studienebene, auf der der Zusammenhang zwischen dem Therapieeffekt auf den Surrogatendpunkt und den klinischen Endpunkt gemessen wird, auch der Zusammenhang auf individueller Ebene zu berücksichtigen. Auf diese

---

Berechnung wurde aufgrund der fehlenden Patientendaten verzichtet, auch wenn das Modell mit den aggregierten Daten Werte geliefert hätte.

Im Rahmen der Planung der Arbeit wurden verschiedene Möglichkeiten diskutiert, an Patientendaten zu gelangen. Als zunächst naheliegendste Möglichkeit schien es, die Patientendaten von den Studienautoren zu erfragen. Diesem Vorgehen wurden jedoch keine großen Erfolgsaussichten zugesprochen, da die Studienautoren ein berechtigtes Interesse daran haben, ihre Patientendaten zu schützen und aus Datenschutzgründen einer Weiterverwertung der Patientendaten in dieser Arbeit hohe rechtliche Hürden im Weg stünden. Dabei war weiter zu berücksichtigen, dass die Studien international veröffentlicht wurden und somit beim Datenschutz unterschiedliche Rechtssysteme hätten berücksichtigt werden müssen. Aus diesen Gründen konnte dieses Vorgehen bei den beschränkten Ressourcen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

In Zukunft könnte die Weiterverwendung von Patientendaten klinischer Studien durch Projekte wie [ClinicalStudyDataRequest.com](https://clinicalstudydatarequest.com) [139] vereinfacht werden. Über das Projekt können Patientendaten aus klinischen Studien teilnehmender Unternehmen angefragt werden. Da Vertex Pharmaceuticals Incorporated an diesem Projekt bisher nicht teilnimmt, fiel diese Möglichkeit aus.

Als eine weitere Option wurden Daten aus dem deutschen und internationalen Patientenregister zu zystischer Fibrose diskutiert [45, 129]. Diese beinhalten jedoch epidemiologische Daten und keine Studiendaten aus Therapiestudien, weshalb auch diese Option ausschied.

Somit musste diese Arbeit trotz der limitierten Aussagefähigkeit mit den Daten arbeiten, die zur Verfügung standen. Eine weitere wichtige Limitierung liegt in der Verfügbarkeit der klinischen Endpunkte, welche im Folgenden erörtert wird.

#### **5.4.2. Klinische Endpunkte**

Eine Validierung des Surrogatendpunkts ppFEV1 sollte gegen einen möglichst „harten“, also endgültigen klinischen Endpunkt erfolgen. Insbesondere der CFQ-R Respiratory Domain Score, aber auch Pulmonale Exazerbationen, sind aber intermediäre klinische Endpunkte (siehe Kapitel 1.3.5.1, Seite 32 ff.). Intermediäre klinische Endpunkte sind zwar klinische Endpunkte, stellen aber nur

---

Zwischenschritte hin zu einem noch härteren klinischen Endpunkt dar. Der wohl härteste, also endgültigste klinische Endpunkt ist die Mortalität, die aber in keiner der gefundenen Studien als Endpunkt aufgeführt war. Aufgrund der in Kapitel 1.3.2 (Seite 23 ff.) dargestellten Überlegungen zu den Vor- und Nachteilen der Verwendung von Surrogatendpunkten in klinischen Studien war dieser Umstand jedoch abzusehen. Daher wurde versucht, mit dem CFQ-R Respiratory Domain Score und Pulmonalen Exazerbationen die bestmöglichen verfügbaren Endpunkte zu verwenden.

### **5.5. Fazit**

Das informationstheoretische Modell, wie von Alonso und Molenberghs vorgestellt, stellt ein praktisches Instrument zur Validierung von Surrogatendpunkten zur Verfügung, was im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich mit Standard-Statistiksoftware angewandt werden konnte.

Diese Arbeit stellt trotz ihrer genannten Limitationen einen Überblick über Studien zu CFTR-Modulatoren im Hinblick auf die untersuchten Endpunkte zur Verfügung. Es konnte gezeigt werden, dass ausreichend Studien zur Validierung der ppFEV1 als Surrogatendpunkt in klinischen Studien zur Therapie der zystischen Fibrose verfügbar sind.

Weiter konnte gezeigt werden, dass trotz der genannten methodischen Limitierungen, insbesondere in Bezug auf die Verwendung aggregierter Daten, ein deutlicher Zusammenhang zwischen der ppFEV1 und den klinischen Endpunkten CFQ-R Respiratory Domain Score und Pulmonale Exazerbationen besteht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der klinischen Erfahrung zur Verwendung des Endpunkts ppFEV1 und vorangegangenen Studien zur Korrelation der ppFEV1 mit klinischen Endpunkten (siehe Kapitel 1.3.5.2, Seite 34 ff.).

Die größte Limitation der Aussagekraft dieser Studie ist die fehlende Verfügbarkeit von Ergebnissen der gefundenen Studien auf Patientenebene. Sollte sich in Zukunft die Beschaffung von Patientendaten aus klinischen Studien zu zystischer Fibrose durch Projekte wie ClinicalStudyDataRequest.com vereinfachen, wäre eine Wiederholung des beschriebenen Verfahrens mit höherer Aussagekraft auch für kleine Studiengruppen möglich.

## 6. Zusammenfassung

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine seltene genetische Erkrankung, bei der es aufgrund eines Defekts eines Chlorid-Ionen-Kanals, dem Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Kanals (CFTR-Kanal), zu einer Viskositätssteigerung des Sekrets exkretorischer Zellen kommt. Die Erkrankung manifestiert sich bereits im Kindesalter und schreitet progressiv, insbesondere im Respirationstrakt und dem Pankreas, voran. Typische Symptome sind eine fortschreitende Leistungsschwäche, chronischer Husten und chronische Pankreatitis. Die Endstrecke der Erkrankung verläuft über eine Lungenfibrose und respiratorische Insuffizienz bis zum Tod der Patienten, wobei die mittlere Lebenserwartung durch eine optimierte Therapie mittlerweile bei 49 Jahren liegt.

Neben der symptomatischen Therapie hat sich durch die Entwicklung der CFTR-Modulatoren ein kausaler Therapiezweig etabliert. CFTR-Modulatoren können die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanäle erhöhen oder die Fehlbildung des CFTR-Kanals korrigieren. Als erster CFTR-Modulator wurde 2012 Ivacaftor von der US Food and Drug Administration (FDA) und später auch von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen. Mit Lumacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor folgten weitere CFTR-Modulatoren.

Wie bei vielen aktuellen Arzneimittelzulassungen üblich, erfolgte die Zulassung von Ivacaftor und den folgenden CFTR-Modulatoren im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens. Diese Verfahren basieren auf den Ergebnissen klinischer Studien, deren Endpunkte keine klinischen Endpunkte sind, sondern Surrogatendpunkte. Surrogatendpunkte bieten zwar unter anderem den Vorteil eines vereinfachten Studiendesigns, die Verwendung birgt aber das Risiko, dass der klinische Effekt trotz positiver Wirkung des Arzneimittels auf den Surrogatendpunkt falsch interpretiert werden kann.

Für die zystische Fibrose ist der „prozentuale Anteil der vorausgesagten forcierten Einsekundenkapazität“ (ppFEV1), der durch die Spirometrie bestimmt wird, ein wichtiger Surrogatendpunkt, der auch in den Zulassungsstudien für die CFTR-Modulatoren verwendet wurde.

---

Verschiedene Gruppen und Autoren, wie z.B. die „Internationale Konferenz über die Harmonisierung von technischen Voraussetzungen für die Registrierung von Pharmazeutika für die Anwendung am Menschen“ (ICH), fordern daher die Validierung von Surrogatendpunkten für den Einsatz in klinischen Studien. Ein Modell dafür ist das informationstheoretische Modell von Alonso und Molenberghs.

Die Forschungsziele dieser Arbeit sind erstens die Darstellung des informationstheoretischen Modells, zweitens die Erstellung einer Übersicht randomisiert kontrollierte klinische Studien zu CFTR-Modulatoren, die sich für die Anwendung des Modells eignen und drittens die Anwendung des informationstheoretischen Modells auf die Daten der gefundenen Studien zur Validierung der ppFEV1.

In der Literatursuche konnten 16 passende Studien gefunden werden. Aufgrund fehlender Studiendaten auf Patientenebene mussten Daten für einzelne Patienten aus den Mittelwerten des Therapiegruppen berechnet werden. Auf Basis dieser Daten konnte die ppFEV1 mit dem informationstheoretischen Modell validiert werden. Es konnte ein hoher Zusammenhang zwischen der ppFEV1 und dem Score des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Fragebogens (CFQ-R), einem klinischen Endpunkt, gezeigt werden. Die ppFEV1 erscheint somit als valider Surrogatendpunkt mit kausalem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand der Patienten.

Das informationstheoretische Modell stellte sich dabei zur Surrogatparametervalidierung in der praktischen Umsetzung als geeignet heraus. Es konnten ausreichend passende Studien für das Modell gefunden und dargestellt werden. Die ppFEV1 erwies sich in den Berechnungen als valider Surrogatparameter.

Aufgrund der fehlenden Daten für einzelne Patienten in den gefundenen Studien ist diese Aussage jedoch nicht in den klinischen Alltag übertragbar. Dies stellt die größte Limitation dieser Arbeit dar. Unter der Prämisse der Verfügbarkeit solcher Daten könnte eine Validierung der ppFEV1 mit höherer klinischer Relevanz mit dem informationstheoretischen Modell wiederholt werden.

---

## 7. Summary

Cystic fibrosis is a rare genetic disease in which there is an increase in the viscosity of the secretion of excretory cells due to a defect in a chloride ion channel, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel (CFTR channel). The disease manifests itself already in childhood and progresses especially in the respiratory tract and the pancreas. Typical symptoms include progressive poor performance of the patients, chronic cough and chronic pancreatitis. The final course of the disease is via pulmonary fibrosis and respiratory insufficiency until the death of the patients, whereby the mean life expectancy increased to 49 years due to optimised therapy.

In addition to symptomatic therapy, a new causal therapy has been established through the development of CFTR modulators. CFTR modulators can increase the opening probability of the CFTR channels or correct the malformation of the CFTR channel. Ivacaftor was the first CFTR modulator to be approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2012 and later also by the European Medicines Agency (EMA). Lumacaftor, tezacaftor and elexacaftor were other CFTR modulators to follow.

As is common with many current drug approvals, ivacaftor and the following CFTR modulators were approved through an accelerated procedure. These procedures are based on the results of clinical trials whose endpoints are not clinical endpoints but surrogate endpoints. While surrogate endpoints offer, among other things, the advantage of a simplified study design, their use carries the risk that the clinical effect may be misinterpreted despite a positive effect of the drug on the surrogate endpoint.

For cystic fibrosis, the "percentage of predicted forced expiratory volume in one second" (ppFEV1) determined by spirometry is an important surrogate endpoint that was also used in the pivotal studies for the CFTR modulators named above.

Various groups and authors, such as the "International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use" (ICH), therefore call for the validation of surrogate endpoints for use in clinical trials. One model for this is the information-theoretical model of Alonso and Molenberghs.

---

The research objectives of this paper are firstly to present the information-theoretic model, secondly to provide a review of randomised controlled trials of CFTR modulators suitable for the application of the model, and thirdly to apply the information-theoretic model to the data from the studies found to validate ppFEV1.

In the literature search, 16 suitable studies could be found. Due to the lack of study data at the patient level, data for individual patients had to be calculated from the mean values of their therapy groups. On the basis of this data, ppFEV1 could be validated with the information-theoretical model. A high correlation between ppFEV1 and the score of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), a clinical endpoint, could be shown. The ppFEV1 thus appears to be a valid surrogate endpoint with a causal relationship with the clinical condition of the patients.

The information-theoretical model turned out to be suitable for surrogate parameter validation in practical implementation. Sufficient suitable studies for the model could be found and presented. The ppFEV1 seemed to be a valid surrogate parameter in the calculations.

However, due to the lack of data for individual patients in the studies found, this statement cannot be transferred to everyday clinical practice. This represents the greatest limitation of this work. Under the premise of the availability of such data, a validation of ppFEV1 with higher clinical relevance could be repeated with the information-theoretical model.

## V. Literaturverzeichnis

1. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, Sagel SD, Hornick DB, Konstan MW, Donaldson SH, et al. (2010) Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *New England journal of medicine* 363(21):1991–2003. doi:10.1056/NEJMoa0909825
2. Alonso A, Molenberghs G (2007) Surrogate marker evaluation from an information theory perspective. *Biometrics* 63(1):180–186. doi:10.1111/j.1541-0420.2006.00634.x
3. Alonso A, Molenberghs G, Geys H, Buyse M, Vangeneugden T (2006) A unifying approach for surrogate marker validation based on Prentice's criteria. *Stat Med* 25(2):205–221. doi:10.1002/sim.2315
4. Altes T, Johnson M, Higgins M, Fidler M, Botfield M, Mugler III JP, Tustison N, Froh D (2014) The effect of ivacaftor treatment on lung ventilation defects as measured by hyperpolarized helium-3 MRI, on patients with cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation. *Journal of cystic fibrosis* 13:S6
5. Alton E, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV, Boyd AC, Brand J, Buchan R, Calcedo R, et al. (2015) Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 3(9):684–691. doi:10.1016/S2213-2600(15)00245-3
6. American Thoracic Society Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ); Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) - ATS Übersicht. <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/cfq-cfq-r.html>. Zugegriffen: 12. Februar 2020
7. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E, Rivlin J, Miller MS, Katznelson D, Szeinberg A, Shmilovich H, Paret G, Laufer J, Yahav Y (2001) Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 5(5):339–342. doi:10.1034/J.1399-3046.2001.00019.X
8. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, Yee JY, Kotloff RM, Lipson DA, Bunin GR (2006) Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 173(6):659–666. doi:10.1164/rccm.200410-1369OC

9. Berkers G, Vijftigschild L, Bronsveld I, Arets H, Winter-de Groot K, Heijerman H (2014) A beta-2 agonist as a CFTR activator in CF; the ABBA study. *Pediatr Pulmonol* 49 Suppl 38:299-300, Abstract no: 236
10. Berkers G, van Mourik P, Dekkers JF, Kruisselbrink E, van Vonk, Heida-Michel S, Geerdink M, Janse-Seip I, van Panhuis H, Winter-de Groot KM de, et al. (2017) Correlation between individual clinical responses and forskolin-induced swelling of paired intestinal organoids upon cftr modulator treatment. *Pediatr Pulmonol* 52 Suppl 47:295
11. Bock JM, Schien M, Fischer C, Naehrlich L, Kaeding M, Guntinas-Lichius O, Gerber A, Arnold C, Mainz JG (2017) Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 52(2):167–174. doi:10.1002/ppul.23613
12. Boeck K de, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M (2014) Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *Journal of cystic fibrosis* 13(6):674–680. doi:10.1016/j.jcf.2014.09.005
13. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, Schwarzenberg SJ (2016) Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci* 61(1):198–207. doi:10.1007/s10620-015-3834-2
14. Boucher RC (2016) Underlying concepts of the pathophysiology of cystic fibrosis in the sweat gland, GI tract, and lung. In: Bush A, Bilton D, Hodson ME (Hrsg) *Hodson and Geddes' cystic fibrosis*. CRC Press, Boca Raton, S 71–84
15. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, Huang X, Waltz D, Patel NR, Rodman D (2014) A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2(7):527–538. doi:10.1016/S2213-2600(14)70132-8
16. Braun AT, Farrell PM, Ferec C, Audrezet MP, Laxova A, Li Z, Kosorok, Rosenberg MA, Gershon WM (2006) Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *Journal of cystic fibrosis* 5(1):33–41. doi:10.1016/j.jcf.2005.09.008

17. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW (2004) High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 145(1):32–38. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.038
18. Brody AS, Tiddens HAWM, Castile RG, Coxson HO, Jong PA de, Goldin J, Huda W, Long FR, McNitt-Gray M, Rock M, Robinson TE, Sagel SD (2005) Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172(10):1246–1252. doi:10.1164/rccm.200503-401PP
19. Buhr KA (2012) Surrogate end points in secondary analyses of cardiovascular trials. *Progress in cardiovascular diseases* 54(4):343–350. doi:10.1016/j.pcad.2011.09.007
20. Buyse M, Molenberghs G (1998) Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics* 54(3):1014–1029
21. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H (2000) The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 1(1):49–67. doi:10.1093/biostatistics/1.1.49
22. Castile R (2004) Novel techniques for assessing infant and pediatric lung function and structure. *Pediatr Infect Dis J* 23(11 Suppl):S246-53. doi:10.1097/01.inf.0000144676.40897.ec
23. Chakravarty A (2005) Regulatory Aspects in Using Surrogate Markers in Clinical Trials. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Hrsg) *The Evaluation of Surrogate Endpoints*, 1. Aufl. Springer New York; Springer International Publishing AG, New York, NY, Cham, S 13–51
24. Ciani O, Buyse M, Garside R, Pavey T, Stein K, Sterne JAC, Taylor RS (2013) Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 346:f457. doi:10.1136/bmj.f457
25. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS (2017) Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value in Health* 20(3):487–495. doi:10.1016/j.jval.2016.10.011
26. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, Ballmann M, Boyle MP, Bronsveld I, Campbell PW, Boeck K de, Donaldson

- SH, Dorkin HL, Dunitz JM, Durie PR, Jain M, Leonard A, McCoy KS, Moss RB, Pilewski JM, Rosenbluth DB, Rubenstein RC, Schechter MS, Botfield M, Ordoñez CL, Spencer-Green GT, Vernillet L, Wisseh S, Yen K, Konstan MW (2012) Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 67(1):12–18. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200393
27. ClinicalTrials.gov NCT01685801.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685801?term=NCT01685801&draw=2&rank=1>. Zugegriffen: 01. November 2019
28. ClinicalTrials.gov NCT01899105.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899105?term=NCT01899105&draw=2&rank=1>. Zugegriffen: 01. November 2019
29. ClinicalTrials.gov NCT02709109.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709109?term=NCT02709109&draw=2&rank=1>. Zugegriffen: 01. November 2019
30. ClinicalTrials.gov NCT02742519.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742519?term=NCT02742519&draw=2&rank=1>. Zugegriffen: 01. November 2019
31. ClinicalTrials.gov NCT03068312.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068312?term=NCT03068312&draw=2&rank=1>. Zugegriffen: 01. November 2019
32. Cochrane Collaboration How CENTRAL is created | Cochrane Library.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/central-creation>. Zugegriffen: 08. Mai 2019
33. Cochrane Collaboration (2021) Cochrane Central Register of Controlled Trials. <https://www.cochranelibrary.com/central>. Zugegriffen: 06. Januar 2021
34. Cochrane Collaboration (2021) Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) | Cochrane Library.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>. Zugegriffen: 06. Januar 2021

35. Cochrane Collaboration (2021) Search Manager | Cochrane Library.  
<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>.  
Zugegriffen: 06. Januar 2021
36. Conway S, Balfour-Lynn IM, Rijcke K de, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, Heijerman H, Lannefors L, Lindblad A, Macek M, Madge S, Moran M, Morrison L, Morton A, Noordhoek J, Sands D, Vertommen A, Peckham D (2014) European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 13 Suppl 1:S3-22.  
doi:10.1016/j.jcf.2014.03.009
37. Corey M, Farewell V (1996) Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 143(10):1007–1017.  
doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a008664
38. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M (1997) Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 131(6):809–814. doi:10.1016/S0022-3476(97)70025-8
39. Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres R, Kabitz H-J, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith H-J, Sorichter S, Voshaar T, Worth H Leitlinie zur Spirometrie
40. Crossle J, Elliot RB, Smith P (1979) DRIED-BLOOD SPOT SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS IN THE NEWBORN. *The Lancet* 313(8114):472–474. doi:10.1016/S0140-6736(79)90825-0
41. Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Cystic Fibrosis Trials Register.  
<https://cfgd.cochrane.org/cystic-fibrosis-trials-register>. Zugegriffen: 27. Mai 2019
42. Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Our specialised trials registers.  
<https://cfgd.cochrane.org/our-specialised-trials-registers>. Zugegriffen: 27. Mai 2019
43. Cystic Fibrosis Foundation 2018 Patient Registry Annual Data Report
44. Cystic Fibrosis Foundation (2020) Drug Development Pipeline.  
<https://www.cff.org/Trials/Pipeline>. Zugegriffen: 12. September 2020
45. Cystic Fibrosis Foundation (2021) Patient Registry.  
<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/>.  
Zugegriffen: 05. Februar 2021

46. Daniels MJ, Hughes MD (1997) Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Stat Med* 16(17):1965–1982. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19970915)16:17<1965::aid-sim630>3.0.co;2-m
47. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, Milla CE, Starner TD, Weiner DJ, Lee PS, et al. (2013) Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 1(8):630–638. doi:10.1016/S2213-2600(13)70182-6
48. Davies JC, Sheridan H, Lee P-S, Song T, Stone A, Ratjen F (2012) Effect of ivacaftor on lung function in subjects with CF who have the G551D-CFTR mutation and mild lung disease: a comparison of lung clearance index (LCI) vs. spirometry. *Journal of cystic fibrosis* 11:S15. doi:10.1016/S1569-1993(12)60049-6
49. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, et al. (2013) Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 187(11):1219–1225. doi:10.1164/rccm.201301-0153OC
50. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, Plant BJ, Prais D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, et al. (2018) VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England journal of medicine* 379(17):1599–1611. doi:10.1056/NEJMoa1807119
51. Davis SD, Brody AS, Emond MJ, Brumback LC, Rosenfeld M (2007) Endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 4(4):418–430. doi:10.1513/pats.200703-041BR
52. Demko CA, Byard PJ, Davis PB (1995) Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol* 48(8):1041–1049. doi:10.1016/0895-4356(94)00230-n
53. Donaldson SH (2015) Safety and pharmacokinetics of n91115 in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508DEL-CFTR mutation. *Pediatr Pulmonol* 50:293. doi:10.1002/ppul.23297

- 
54. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles, Tarran R, Boucher RC (2006) Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *New England journal of medicine* 354(3):241–250.  
doi:10.1056/NEJMoa043891
55. Donaldson SH, Corcoran TE, Laube BL, Bennett WD (2007) Mucociliary clearance as an outcome measure for cystic fibrosis clinical research. *Proc Am Thorac Soc* 4(4):399–405. doi:10.1513/pats.200703-042BR
56. Donaldson SH, Solomon GM, Zeitlin PL, Flume PA, Casey A, McCoy K, Zemanick ET, Mandagere A, Troha JM, Shoemaker SA, Chmiel JF, Taylor-Cousar JL (2017) Pharmacokinetics and safety of cavosonstat (N91115) in healthy and cystic fibrosis adults homozygous for F508DEL-CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis* 16(3):371–379. doi:10.1016/j.jcf.2017.01.009
57. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang LT (2018) Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 197(2):214–224.  
doi:10.1164/rccm.201704-0717OC
58. Dorfman R (2020) Cystic Fibrosis Mutation Database.  
<http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Zugegriffen: 16. August 2020
59. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS (2014) Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA* 311(4):368–377. doi:10.1001/jama.2013.282034
60. EBSCO Information Services, Inc. (2021) CINAHL Database.  
<https://www.ebsco.com/de-de/produkte/datenbanken/cinahl-datenbank>.  
Zugegriffen: 16. Februar 2021
61. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324(12):781–788.  
doi:10.1056/NEJM199103213241201
62. Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, Tierney A, Heritier S, Kotsimbos T, Wilson J (2017) Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-

- blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci* 131(15):2037–2045. doi:10.1042/CS20170995
63. Elborn JS (2016) Cystic fibrosis. *The Lancet* 388(10059):2519–2531. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6
64. Elsevier (2020) Biomedical research – Embase | Elsevier. <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>. Zugegriffen: 27. Juni 2020
65. EudraCT 2016-001619-19. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001619-19/NL>. Zugegriffen: 01. November 2019
66. European Medicines Agency (2018) Symkevi (tezacaftor / ivacaftor). An overview of Symkevi and why it is authorised in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/symkevi-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/symkevi-epar-medicine-overview_en.pdf). Zugegriffen: 14. September 2020
67. European Medicines Agency (2019) Orkambi (lumacaftor / ivacaftor). An overview of Orkambi and why it is authorised in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_en.pdf). Zugegriffen: 14. September 2020
68. European Medicines Agency (2020) Kalydeco (ivacaftor). An overview of Kalydeco and why is it authorised in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en-0.pdf). Zugegriffen: 14. September 2020
69. European Medicines Agency (2020) Accelerated assessment. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>. Zugegriffen: 03. Oktober 2020
70. European Medicines Agency (2020) Conditional marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. Zugegriffen: 03. Oktober 2020
71. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human (2009) Guideline for the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf). Zugegriffen: 29. September 2020

- 
72. Fanen P, Sermet-Gaudelus I (2016) Molecular biology of cystic fibrosis: CFTR processing and functions and classes of mutations. In: Bush A, Bilton D, Hodson ME (Hrsg) Hodson and Geddes' cystic fibrosis. CRC Press, Boca Raton, S 55–70
  73. FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource
  74. Fleming TR, DeMets DL (1996) Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 125(7):605–613. doi:10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
  75. Fleming TR (2005) Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood)* 24(1):67–78. doi:10.1377/hlthaff.24.1.67
  76. Fleming TR, Powers JH (2012) Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 31(25):2973–2984. doi:10.1002/sim.5403
  77. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Geller DE (2012) Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 142(3):718–724. doi:10.1378/chest.11-2672
  78. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health (2006) Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 4(1):79. doi:10.1186/1477-7525-4-79
  79. Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A (1992) Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat Med* 11(2):167–178. doi:10.1002/sim.4780110204
  80. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME (1994) Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *New England journal of medicine* 331(10):637–642. doi:10.1056/NEJM199409083311003
  81. Gail MH, Pfeiffer R, van Houwelingen HC, Carroll RJ (2000) On meta-analytic assessment of surrogate outcomes. *Biostatistics* 1(3):231–246. doi:10.1093/biostatistics/1.3.231

- 
82. Gentzsch M, Mall MA (2018) Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest* 154(2):383–393. doi:10.1016/j.chest.2018.04.036
  83. GLI Spirometry Task Force (2018) Spirometry Calculator. <http://gligastransfer.org.au/calcs/spiro.html>. Zugegriffen: 06. September 2020
  84. Gordon M, Lumley T (2020) Advanced Forest Plot Using 'grid' Graphics [R package forestplot version 1.10.1]. Comprehensive R Archive Network (CRAN)
  85. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR (2019) Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 200(8):e70–e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
  86. Grasemann H, Stehling F, Brunar H, Widmann R, Laliberte TW, Molina L, Döring G, Ratjen F (2007) Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. *Chest* 131(5):1461–1466. doi:10.1378/chest.06-2085
  87. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB (1999) Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 159(1):179–187. doi:10.1164/ajrccm.159.1.9712108
  88. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S (2016) A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 20:55–66. doi:10.1016/j.prrv.2016.03.002
  89. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG et al (2019) Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 394(10212):1940–1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8
  90. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs J-M (2003) Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res* 12(1):63–76. doi:10.1023/a:1022037320039
  91. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC (2011) The Cochrane

- Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.  
BMJ:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
92. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley
93. Hill AB (1965) The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58(5):295–300. doi:10.1177/003591576505800503
94. Hügel C, Grünewaldt A, Smaczny C, Eickmeier O, Wagner TOF (2016) Update Mukoviszidose. *Pneumo News* 8(4):45–53. doi:10.1007/s15033-016-0378-x
95. Hume D (1784) *An enquiry concerning human understanding*
96. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (1998) *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials.*  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf). Zugegriffen: 03. Oktober 2020
97. Jmarchn (2020) *Doing a spirometry.*  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DoingSpirometry.JPG>. Zugegriffen: 06. September 2020
98. Jong PA de, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, Jongste JC de, Brink M, Tiddens HAWM (2006) Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 61(1):80–85. doi:10.1136/thx.2005.045146
99. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, La Sass, Tullis E, et al. (2018) VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England journal of medicine* 379(17):1612–1620.  
doi:10.1056/NEJMoa1807120
100. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245(4922):1073–1080.  
doi:10.1126/science.2570460
101. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H (1992) Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 326(18):1187–1191. doi:10.1056/NEJM199204303261804

- 
102. Kerem E, Konstan MW, Boeck K de, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Elborn JS, Melotti P, Bronsveld I, Fajac I, et al. (2014) Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2(7):539–547. doi:10.1016/S2213-2600(14)70100-6
103. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl MEB, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA (2007) Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 151(2):134-9, 139.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.03.006
104. Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R, Johnson C (2015) Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol* 50(5):447–455. doi:10.1002/ppul.23173
105. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, Huang X, Lubarsky B, Rubin J, Millar SJ, et al. (2017) Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 5(2):107–118. doi:10.1016/S2213-2600(16)30427-1
106. Korean Association of Medical Journal Editors (2021) About KoreaMed. <https://www.koreamed.org/About.php>. Zugegriffen: 16. Februar 2021
107. Kory RC, Rankin J, Snider GL, Tomasefski JF (1963) Clinical Spirometry. Recommendations of the Section on Pulmonary Function Testing Committee on Pulmonary Physiology American College of Chest Physicians. *Dis Chest* 43(2):214–219. doi:10.1378/chest.43.2.214
108. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S (2005) Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):371–378. doi:10.1164/rccm.200407-948OC
109. Lebecque P., Leal T. Does a nasal instillation of miglustat normalize the nasal potential difference in cystic fibrosis patients homozygous for the F508del mutation? A randomized, double blind placebo-controlled study
110. Leonard A, Lebecque P, Dingemans J, Leal T (2012) A randomized placebo-controlled trial of miglustat in cystic fibrosis based on nasal

- potential difference. *Journal of Cystic Fibrosis* 11(3):231–236.  
doi:10.1016/j.jcf.2011.12.004
111. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC (2001) Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 153(4):345–352
112. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F, Piovesana F (1996) Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging* 11(1):27–38. doi:10.1097/00005382-199601110-00002
113. Marchant JM, Masel JP, Dickinson FL, Masters IB, Chang AB (2001) Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 31(1):24–29. doi:10.1002/1099-0496(200101)31:1<24::aid-ppul1003>3.0.co;2-d
114. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML (2002) Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 166(12 Pt 1):1550–1555. doi:10.1164/rccm.200202-087OC
115. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA (2007) Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 4(4):370–377. doi:10.1513/pats.200703-040BR
116. McCarty NA, Standaert TA, Teresi M, Tuthill C, Launspach J, Kelley TJ, Milgram LJ, Hilliard KA, Regelman WE, Weatherly, et al. (2002) A phase I randomized, multicenter trial of CPX in adult subjects with mild cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 33(2):90–98
117. McGarry ME, Illek B, Ly NP, Zlock L, Olshansky S, Moreno C, Finkbeiner WE, Nielson DW (2017) In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. *Pediatr Pulmonol* 52(4):472–479. doi:10.1002/ppul.23659
118. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R (2019) Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 381(19):1809–1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639

- 
119. Milla CE, Warwick WJ (1998) Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 113(5):1230–1234.  
doi:10.1378/chest.113.5.1230
120. Miyamoto BE, Kakkis ED (2011) The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 6:49.  
doi:10.1186/1750-1172-6-49
121. Modi AC, Quittner AL (2003) Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 28(8):535–545. doi:10.1093/jpepsy/jsg044
122. Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M (2010) A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 19(3):205–236.  
doi:10.1177/0962280209105015
123. Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S, Shell RD, Orenstein DM, Rosenbluth D, Katz MF, Ahrens R, Hornick D, Joseph PM, et al. (2011) Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol* 46(2):184–192. doi:10.1002/ppul.21350
124. Moss RB, Rodman D, Spencer LT, Aitken ML, Zeitlin PL, Waltz D, Milla C, Brody AS, Clancy JP, Ramsey B, et al. (2004) Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 125(2):509–521.  
doi:10.1378/chest.125.2.509
125. Moss RB, Milla C, Colombo J, Accurso F, Zeitlin PL, Clancy JP, Spencer LT, Pilewski J, Waltz DA, Dorkin HL, et al. (2007) Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. *Hum Gene Ther* 18(8):726–732. doi:10.1089/hum.2007.022
126. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, Rubenstein RC, Higgins M (2015) Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 3(7):524–533.  
doi:10.1016/S2213-2600(15)00201-5

- 
127. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (2020) Medikamente | Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF). <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/therapie-der-mukoviszidose/medikamente>. Zugegriffen: 12. September 2020
128. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (2020) Zertifizierung von Mukoviszidose-Einrichtungen. <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung>. Zugegriffen: 12. September 2020
129. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (2021) Deutsches Mukoviszidose-Register. <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/register>. Zugegriffen: 05. Februar 2021
130. Mukoviszidose Institut gGmbH Handbuch für die Zertifizierung von Mukoviszidose-Einrichtungen
131. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L (2017) Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int 114(33-34):564–574. doi:10.3238/arztebl.2017.0564
132. Naehrlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barbeno J, Bargoni J, Blankensteind O, Bremern W, Brunsmann F, Buchholz T, Ellemunterm H, Fuschh C, Gembruch U, Hammermann J, Jacobeitb J, Junga A, Keimk V, Loffc S, Mayre S, Pfeiffer-Aulern S, Rossil R, Sitter H, Sternm M, Straßburgk C, Derichsa N (2013) S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidos“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie
133. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J (2019) Deutsches Mukoviszidose-Register - Berichtsband 2018. [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf). Zugegriffen: 12. Februar 2019
134. National Center for Biotechnology Information (2020) About - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Zugegriffen: 27. Juni 2020
135. National Library of Medicine (2020) Medical Subject Headings - Home Page. <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Zugegriffen: 06. Januar 2021

- 
136. National Library of Medicine (2021) ClinicalTrials.gov Background. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>. Zugegriffen: 01. Februar 2021
137. Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF, Schäfer-Graf U, Blankenstein O, Streffing J, Hammermann J, Sommerburg O, Lawrenz B (2019) Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose
138. Nick JA, Rodman D, St Clair C, Jones MC, Li H, Higgins M (2014) Effect of ivacaftor in patients with cystic fibrosis, residual cftr function, and fev1 >40% of predicted, n-of-1 study. *Pediatr Pulmonol* 49:285. doi:10.1002/ppul.23108
139. o.V. (2021) ClinicalStudyDataRequest.com. <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Default.aspx>. Zugegriffen: 05. Februar 2021
140. O'Sullivan BP, Freedman SD (2009) Cystic fibrosis. *The Lancet* 373(9678):1891–1904. doi:10.1016/S0140-6736(09)60327-5
141. Peleg AY, Choo JM, Langan KM, Edgeworth D, Keating D, Wilson J, Rogers GB, Kotsimbos T (2018) Antibiotic exposure and interpersonal variance mask the effect of ivacaftor on respiratory microbiota composition. *Journal of cystic fibrosis* 17(1):50–56. doi:10.1016/j.jcf.2017.08.002
142. Prentice RL (1989) Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 8(4):431–440. doi:10.1002/sim.4780080407
143. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *The European respiratory journal. Supplement* 16:5–40
144. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J (2012) Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 40(6):1324–1343. doi:10.1183/09031936.00080312
145. Quanjer PH, Ruppel GL, Langhammer A, Krishna A, Mertens F, Johannessen A, Menezes AMB, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R,

- Swanney MP, Tan WC, Bourbeau J (2017) Bronchodilator Response in FVC Is Larger and More Relevant Than in FEV1 in Severe Airflow Obstruction. *Chest* 151(5):1088–1098. doi:10.1016/j.chest.2016.12.017
146. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, Vera-Llonch M (2015) Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 13:93. doi:10.1186/s12955-015-0293-6
147. Quittner AL, Sweeny S, Watrous M, Munzenberger P, Bearss K, Gibson Nitza A, Fisher LA, Henry B (2000) Translation and linguistic validation of a disease-specific quality of life measure for cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 25(6):403–414. doi:10.1093/jpepsy/25.6.403
148. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M (2005) Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 128(4):2347–2354. doi:10.1378/chest.128.4.2347
149. Rabin HR, Butler SM, Wohl MEB, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, Johnson CA, Konstan MW, Regelman WE (2004) Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 37(5):400–406. doi:10.1002/ppul.20023
150. Ramsey BW (2007) Outcome measures for development of new therapies in cystic fibrosis: are we making progress and what are the next steps? *Proc Am Thorac Soc* 4(4):367–369. doi:10.1513/pats.200703-038BR
151. Ramsey BW, Boat TF (1994) Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr* 124(2):177–192. doi:10.1016/s0022-3476(94)70301-9
152. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, et al. (1999) Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *New England journal of medicine* 340(1):23–30. doi:10.1056/NEJM199901073400104
153. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, et al. (2011) A CFTR

- potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New England journal of medicine* 365(18):1663–1672.  
doi:10.1056/NEJMoa1105185
154. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC (2017) Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 5(7):557–567. doi:10.1016/S2213-2600(17)30215-1
155. Ridker PM, Torres J (2006) Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 295(19):2270–2274. doi:10.1001/jama.295.19.2270
156. Ridley K, Condren M (2020) Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 25(3):192–197.  
doi:10.5863/1551-6776-25.3.192
157. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245(4922):1066–1073. doi:10.1126/science.2475911
158. RoB2 Development Group (2019) Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Guidance Document Parallel Trial.  
[https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL\\_71IPJERWK/view](https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view). Zugegriffen: 08. Oktober 2019
159. RoB2 Development Group (2019) Risk of bias tools - Current version of RoB 2. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>. Zugegriffen: 08. Oktober 2019
160. RoB2 Development Group (2021) Risk of bias tools - Archive: RoB 2.0 cross-over trials (2016). <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/archive-rob-2-0-cross-over-trials-2016>. Zugegriffen: 08. Januar 2021
161. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM (2009) Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 78(3):339–355. doi:10.1159/000225373
162. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, Thamrin C, Arets HGM, Aurora P, Fuchs SI, King GG, Lum S, Macleod K,

- Paiva M, Pillow JJ, Ranganathan S, Ranganathan S, Ratjen F, Singer F, Sonnappa S, Stocks J, Subbarao P, Thompson BR, Gustafsson PM (2013) Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 41(3):507–522.  
doi:10.1183/09031936.00069712
163. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245(4922):1059–1065. doi:10.1126/science.2772657
164. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP (2004) Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 126(2):412–419. doi:10.1378/CHEST.126.2.412
165. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, Ramsey B (2001) Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of pediatrics* 139(3):359–365.  
doi:10.1067/mpd.2001.117288
166. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, Hiatt P, McCoy K, Wilson CB, Inglis A, Smith A, Martin TR, Ramsey BW (2001) Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 32(5):356–366.  
doi:10.1002/ppul.1144
167. Rosenfeld M (2007) An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc* 4(4):299–301.  
doi:10.1513/pats.200611-178HT
168. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP (2007) Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc* 4(4):387–398. doi:10.1513/pats.200703-043BR
169. Rowe SM, McColley SA, Rietschel E, Li X, Bell SC, Konstan MW, Marigowda G, Waltz D, Boyle MP (2017) Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR. *Ann Am Thorac Soc* 14(2):213–219. doi:10.1513/AnnalsATS.201609-689OC
170. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, et al. (2017) Tezacaftor-Ivacaftor in

- Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *New England journal of medicine* 377(21):2024–2035. doi:10.1056/NEJMoa1709847
171. RStudio (2020) RStudio. Open source & professional software for data science teams. <https://rstudio.com/>. Zugegriffen: 26. Januar 2021
172. Rubenstein RC, Zeitlin PL (1998) A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in deltaF508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function. *Am J Respir Crit Care Med* 157(2):484–490. doi:10.1164/ajrccm.157.2.9706088
173. Sagel SD, Chmiel JF, Konstan MW (2007) Sputum biomarkers of inflammation in cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 4(4):406–417. doi:10.1513/pats.200703-044BR
174. Sarles J, Barthellemy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, Toutain A, Berthelot J, Maurin N, Codet JP, Berthézène P, Dagorn JC (1999) Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80(2):F118-22. doi:10.1136/fn.80.2.f118
175. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB (2002) Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 21(9):1271–1287. doi:10.1002/sim.1104
176. Schluchter MD, Konstan MW, Drumm ML, Yankaskas JR, Knowles MR (2006) Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med* 174(7):780–786. doi:10.1164/rccm.200512-1919OC
177. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D (2009) Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes* 7:97. doi:10.1186/1477-7525-7-97
178. Schultze E (1969) Einführung in die mathematischen Grundlagen der Informationstheorie. *Lecture Notes in Operations Research and Mathematical Economics*, Bd 9. Springer Berlin Heidelberg; Springer International Publishing AG, Berlin, Heidelberg, Cham
179. Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P (2019) The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products

- authorised 2011-2018. PLoS Med 16(9):e1002873.  
doi:10.1371/journal.pmed.1002873
180. Shannon CE (1948) A Mathematical Theory of Communication. Bell System Technical Journal 27(3):379–423. doi:10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x
181. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW (2019) Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (1).  
doi:10.1002/14651858.CD009841.pub3
182. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S (2014) European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros 13 Suppl 1:S23-42. doi:10.1016/j.jcf.2014.03.010
183. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ (2018) Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (8).  
doi:10.1002/14651858.CD010966.pub2
184. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH, Pressler T, Rault G, Viviani L, Elborn JS, Castellani C (2014) European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 13 Suppl 1:S43-59.  
doi:10.1016/j.jcf.2014.03.011
185. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 366:l4898.  
doi:10.1136/bmj.l4898
186. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Vergesslich KA, Götz M (1992) High resolution CT in children with cystic fibrosis. Acta Radiol 33(6):548–553

- 
187. Subbarao P, Ratjen F (2016) Outcomes of clinical trials: Multiple breath washout tests in cystic fibrosis. In: Bush A, Bilton D, Hodson ME (Hrsg) Hodson and Geddes' cystic fibrosis. CRC Press, Boca Raton, S 508–517
188. Swiss Academic Software GmbH (2021) Citavi - Literaturverwaltung und Wissensorganisation. <https://www.citavi.com/de>. Zugegriffen: 06. Januar 2021
189. T.F. Boat, M.J. Welsh, A.L. Beaudet, C.L. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (1989). In: Scriver CR (Hrsg) The metabolic basis of inherited disease, 6. Aufl. McGraw-Hill, New York, S 2649–2680
190. Talamo Guevara M, McColley SA (2017) The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opinion on Drug Safety* 16(11):1305–1311. doi:10.1080/14740338.2017.1372419
191. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, et al. (2017) Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England journal of medicine* 377(21):2013–2023. doi:10.1056/NEJMoa1709846
192. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators (1989) Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321(6):406–412. doi:10.1056/NEJM198908103210629
193. US Food and Drug Administration (2019) Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>. Zugegriffen: 03. Oktober 2020
194. US Government Printing Office (1997) Code of Federal Regulations, Title 21—Food and Drugs Administration, Part 314, Applications for FDA Approval to Market a New Drug, Subpart H, Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.4.8>. Zugegriffen: 01. Oktober 2020

- 
195. US Government Printing Office (2020) Applications for FDA approval to market a new drug: adequate and well-controlled studies. US Code title 21, section 314.126. [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=7d489750fcf3bee0316ec9ad14339c28&mc=true&node=se21.5.314\\_1126&rgn=div8](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=7d489750fcf3bee0316ec9ad14339c28&mc=true&node=se21.5.314_1126&rgn=div8). Zugegriffen: 02. Oktober 2020
196. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis P (2008) Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Fermini B, Priest BT (Hrsg) Ion Channels. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 91–120
197. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, Turnbull A, Singh A, Joubran J, Hazlewood A, Zhou J, McCartney J, Arumugam V, Decker C, Yang J, Young C, Olson ER, Wine JJ, Frizzell RA, Ashlock M, Negulescu P (2009) Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(44):18825–18830. doi:10.1073/pnas.0904709106
198. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS, Decker CJ, Miller M, McCartney J, Olson ER, Wine JJ, Frizzell RA, Ashlock M, Negulescu PA (2011) Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(46):18843–18848. doi:10.1073/pnas.1105787108
199. van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E (2017) Mukoviszidose. *Monatsschr Kinderheilkd* 165(8):681–687. doi:10.1007/s00112-017-0322-0
200. Verbundzentrale des GBV (2021) Research Information System Format. <https://format.gbv.de/ris>. Zugegriffen: 06. Januar 2021
201. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, Boeck K de, Flume PA, et al. (2015) Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *New England journal of medicine* 373(3):220–231. doi:10.1056/NEJMoa1409547
202. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG (1993) Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 15(2):75–88. doi:10.1002/ppul.1950150204

- 
203. Ward H, Cooper BG, Miller MR (2015) Improved criterion for assessing lung function reversibility. *Chest* 148(4):877–886. doi:10.1378/chest.14-2413
204. Weir CJ, Walley RJ (2006) Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 25(2):183–203. doi:10.1002/sim.2319
205. Weiß C (2019) *Basiswissen Medizinische Statistik*, 7. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
206. Welsh MJ, Smith AE (1993) Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 73(7):1251–1254. doi:10.1016/0092-8674(93)90353-R
207. Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D (2003) The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res* 12(1):77–85. doi:10.1023/a:1022011704399
208. Wim Van der Elst, Paul Meyvisch, Alvaro Florez Poveda, Ariel Alonso, Hannah M. En-sor, Christopher J. Weir, Geert Molenberghs (2020) Package 'Surrogate'. *Evaluation of Surrogate Endpoints in Clinical Trials*. <https://cran.r-project.org/web/packages/Surrogate/index.html>. Zugegriffen: 26. Februar 2020
209. Wittes J, Lakatos E, Probstfield J (1989) Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med* 8(4):415–425. doi:10.1002/sim.4780080405
210. World Health Organization (2021) About ICTRP. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/about>. Zugegriffen: 16. Februar 2021
211. Zeitlin PL, Diener-West M, Rubenstein RC, Boyle MP, Lee CKK, Brass-Ernst L (2002) Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4-phenylbutyrate. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 6(1):119–126. doi:10.1006/mthe.2002.0639

---

## **VI. Danksagung**

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Frau Lena, die mich immer unterstützen. Auf Euch ist immer Verlass, in guten, wie in schlechten Zeiten.

Meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Helmut Sitter danke ich für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit. Vielen Dank für die großen Freiräume und trotzdem lenkende Hilfe während der Arbeit. Ich schätze es sehr, dass ich meine Ideen und Stärken einbringen durfte und die Arbeit so, trotz anfänglich wenigen Berührungspunkten mit dem Thema, zu „meiner Arbeit“ machen konnte.

Dem Team des MARIS danke ich für den großen Anteil an meiner klinischen Ausbildung. Sowohl aus der Zeit als Teilnehmer, als auch als Tutor der Kurse, ziehe ich Wissen und Erfahrung, die mir bis heute im klinischen Alltag nützlich sind. Ich danke Frau Dr. Tina Stibane für das Vertrauen, mich in einem Dissertationsprojekt in der Lehre unterstützt zu haben, welches zwar letztlich scheiterte, mich in meiner Entwicklung aber persönlich stark positiv beeinflusste.

Außerdem möchte ich ungenannter Weise den vielen Menschen danken, die ich während meines Studiums kennenlernen durfte. Seien es KommilitonInnen, Lehrende, AssistenzärztInnen, erfahrenere oder unerfahrenere Studierende oder PatientInnen. Es gab viele kleine Momente, die mich beeinflusst, inspiriert und manchmal auch verändert haben.