

## Evaluationsbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

<b>Konsortialführung:</b>	Charité - Universitätsmedizin Berlin
<b>Förderkennzeichen:</b>	01NVF19008
<b>Akronym:</b>	conneCT CF
<b>Projekttitel:</b>	Coaching und Telemonitoring für Patienten mit Cystischer Fibrose
<b>Autorinnen und Autoren:</b>	Juliane Schiller, Tim Schikowski, Ann-Kathrin Klaehn, Nino Bitadze, Miriam Schmidt, C. Madeleine Böker, Prof. Volker E. Amelung, Dr. Franziska Püschner
<b>Förderzeitraum:</b>	01. Juni 2020 - 31. Mai 2024
<b>Ansprechperson:</b>	Dr. Franziska Püschner

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt conneCT CF wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01NVF19008 gefördert.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei Patienten mit Cystische Fibrose (CF) treten trotz Einführung der kausalen CFTR-Modulatortherapien pulmonale Exazerbationen (PEx) auf, die sich negativ auf die Gesamtmorbidität auswirken. Zur Stabilisierung der Lungenfunktion erfolgen intensive Inhalationstherapien, wobei mangelnde Adhärenz eine Hauptursache für Therapieversagen darstellt. Vor diesem Hintergrund wurde die Auswirkung einer neuen Versorgungsform mit innovativen digitalen Technologien in Kombination mit Maßnahmen zur Verhaltensänderung auf die Adhärenz zur Inhalationstherapie bei CF-Patienten untersucht.

**Methodik:** Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie bei CF-Patienten  $\geq 12$  Jahre wurde die Standardversorgung mit einer innovativen Versorgungsform, die einen telemedizinfähigen eFlow<sup>®</sup>-Vernebler zum kontinuierlichen objektiven Adhärenz-Monitoring, eine Selbstmanagement-App (PARI Connect), eine Heimspirometrie, Telefoncoaching und Videosprechstunden beinhaltet, verglichen. Adhärenz- und Heimspirometriedaten wurden Teilnehmern/betreuenden Ärztinnen sichtbar gemacht. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten einer Protokoll-definierten pulmonalen Exazerbation.

**Ergebnisse:** Es wurden 296 CF-Patienten rekrutiert, wovon 224 (103 Interventionsgruppe=IG; 121 Kontrollgruppe=KG) in die Datenanalyse einbezogen werden konnten. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Baselinecharakteristika zwischen den Randomisierungsgruppen, 82% erhielten eine Modulatortherapie (davon 92% Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) und 10% hatten eine FEV1  $< 40\%vS$ . Die Adhärenz in IG war initial, als die Patienten bereits die App mit Adhärenz-Visualisierung nutzten, jedoch ohne andere Komponenten der Intervention, im Vergleich zur KG signifikant erhöht und blieb dies über den gesamten Studienzeitraum, wobei die Adhärenz zum Studienende absank. Die weiteren Komponenten der Intervention wie Heimspirometrie, Videosprechstunde und Coaching wurden nur begrenzt genutzt. 38 Patienten der IG (37%) und 43 der KG (36%) hatten im Studienverlauf mindestens eine PEx. Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zur ersten PEx, unterschied sich nicht zwischen IG und KG. Patienten mit schwerer Lungenerkrankung hatten ein höheres Risiko für PEx als Patienten mit besserer Lungenfunktion. Mit einer Adhärenzerhöhung um 10 Prozentpunkte sanken das Risiko für eine PEx und die Anzahl an PEx in signifikanter Weise. Am Interventionsende zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-5L) in der IG versus KG, sowie bei  $< 18$  Jahren eine signifikant bessere FEV1 $\%vS$  in der IG versus KG. In den Gesamtkosten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG.

**Diskussion:** Die Adhärenz zur Inhalationstherapie war bei CF-Patienten, von denen die meisten eine CFTR-Modulatortherapie erhielten, gering, konnte aber durch Visualisierung der Adhärenzdaten verbessert werden. Erstmals konnte in einer randomisierten prospektiven Studie gezeigt werden, dass eine erhöhte Adhärenz zu einer Abnahme von PEx bei CF-Patienten führt. Die Gesamtintervention führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Gesamtkosten gesteigert wurden.

**Schlagerworte:** Cystische Fibrose, Telemonitoring.

## Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis .....	5
II	Abbildungsverzeichnis .....	6
III	Tabellenverzeichnis .....	6
1	Ziele der Evaluation .....	7
1.1	Ausgangslage .....	7
1.2	Ziele .....	8
2	Darstellung des Evaluationsdesigns .....	9
2.1	Einschreibephase t0 bis t1 .....	9
2.1.1	Interventionsgruppe .....	9
2.1.2	Kontrollgruppe .....	10
2.2	Beurteilungsphase Adhärenz t1 bis t2 .....	10
2.2.1	Interventionsgruppe .....	10
2.2.2	Kontrollgruppe .....	11
2.3	Interventionsphase t2 bis t5 .....	11
2.3.1	Interventionsgruppe .....	11
2.3.2	Kontrollgruppe .....	14
2.4	Forschungsfragen .....	15
2.5	Endpunkte .....	16
2.6	Studiendesign .....	16
2.7	Fallzahlberechnung .....	17
2.8	Studienpopulation .....	18
2.9	Datenerhebung .....	19
2.9.1	Quantitative Datenerhebung .....	19
2.9.2	Qualitative Datenerhebung .....	19
2.10	Datenzusammenführung und -bereinigung .....	20
2.11	Datenauswertung .....	21
2.11.1	Quantitative Datenauswertung .....	21
2.11.2	Qualitative Datenauswertung .....	26
2.11.3	Qualitätssicherung .....	27
3	Ergebnisse der Evaluation .....	28
3.1	Beschreibung der Studienpopulation .....	28
3.2	Analyse der Endpunkte .....	37
3.2.1	Analyse des primären Endpunkts "Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation" .....	37

3.2.2	Analyse des primären Endpunkts "Zeit bis zum Auftreten einer Exazerbation" .....	40
3.2.3	Analyse des sekundären Endpunkts "Anzahl Exazerbationen" .....	42
3.2.4	Analyse des sekundären Endpunkts "Rate der prozentualen Adhärenz" .....	44
3.2.5	Analyse des sekundären Endpunkts "Lungenfunktion" .....	45
3.2.6	Analyse des sekundären Endpunkts "Anzahl der CF-assoziierten Hospitalisierungen" .....	47
3.2.7	Analyse des sekundären Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L)" .....	49
3.2.8	Analyse des sekundären Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-Y-3L)" .....	50
3.2.9	Analyse des sekundären Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)" .....	51
3.2.10	Analyse des sekundären Endpunkts "Nicht-somatische Symptome einer Depression (BDI-FS)" .....	53
3.3	Analyse der explorativen Fragestellungen .....	55
3.3.1	Analyse der Kosten .....	55
3.3.2	Analyse der Erwartungen .....	57
3.4	Analyse der qualitativen Befragungen .....	61
4	Diskussion der Projektergebnisse .....	68
4.1	Limitationen .....	68
4.2	Einordnung in den aktuellen Forschungsstand .....	72
5	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators .....	73
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	73
5.2	Schlussempfehlung .....	75
IV	Literaturverzeichnis .....	76
V	Anlagen .....	80

## I Abkürzungsverzeichnis

Ä	Ärztinnen und Ärzte
An	Angehörige
BDI-FS	Beck Depression Inventory – Fast Screen
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BMI	Body Mass Index
CF	Cystische Fibrose
CFQ-R	Überarbeiteter Zystische Fibrose-Fragebogen (engl. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CIOM	Council for International Organization of Medical Sciences
CONSORT	Consolidated Statement of Reporting Trials
Covid-19	Corona-Virus Krankheit (engl. Corona virus disease)
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
EDM	Electronic Drug Monitoring
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-level
EQ-5D-Y-3L	EuroQol 5-Dimension young 3-level
EWE	Einwilligungserklärung
FEV1	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume in 1 Second)
GCP	Gute klinische Praxis (engl. Good clinical practice)
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HAPA	Health Action Process Approach
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health-Related Quality of Life)
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IG	Interventionsgruppe
ITT-Prinzip	Intention-to-treat-Prinzip
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
MRC	Medical Research Council
n. b.	Nicht berechenbar
P	Patientinnen und Patienten
RCT	Randomisierte Kontrollstudie (engl. Randomized controlled trial)
RE-AIM	Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, Maintenance
RV	Regelversorgung
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
SN	Study Nurse(s)
SOP	Standardvorgehensweise (engl. standard operating procedure)

SPSS	Sammeln, Prüfen, Sortieren, Subsummieren
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
VC	Vitalkapazität (engl. Vital capacity)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf conneCT CF .....	9
Abbildung 2: Consort Flow Chart .....	28
Abbildung 3: Nennung der Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch (n=61) .....	33
Abbildung 4: Flowchart Fallzahlen Erwartungsfragebogen .....	57
Abbildung 5: Verbesserung der Adhärenz .....	59
Abbildung 6: Verbesserung der Symptomatik .....	60
Abbildung 7: Negative Effekte im Verlauf des Versorgungsprogramms .....	60

## III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien conneCT CF .....	18
Tabelle 2: Übersicht der im eCRF erhobenen und monetär bewerteten Gesundheitsleistungen .....	25
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika .....	29
Tabelle 4: Baseline-Werte der Dropouts .....	33
Tabelle 5: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests (PP Analyse) .....	42
Tabelle 6: Anzahl an Exazerbationen zu den Erhebungszeitpunkten (deskriptiv) .....	43
Tabelle 7: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests .....	44
Tabelle 8: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests .....	47
Tabelle 9: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests .....	49
Tabelle 10: Deskriptive Werte des EQ-5D-3L-Index zu den Erhebungszeitpunkten .....	51
Tabelle 11: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests des CFQ-R-Werts .....	53
Tabelle 12: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests .....	55
Tabelle 13: Übersicht über die Interviewteilnehmenden .....	62

## 1 Ziele der Evaluation

### 1.1 Ausgangslage

In Deutschland sind 8.000 Patientinnen und Patienten von der seltenen und unheilbaren Erbkrankheit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) betroffen, bei der Organe wie Lunge, Bauchspeicheldrüse und Leber beeinträchtigt bzw. irreparabel geschädigt werden. Im Jahr 2021 wurden 150 Neudiagnosen gestellt, davon 69 % im Rahmen des Neugeborenen Screenings (1). Die Lebenserwartung betroffener Patientinnen und Patienten ist deutlich reduziert. Das mittlere Überlebensalter lag für den Zeitraum 2016 bis 2020 bei 54,3 Jahren, wobei kardiopulmonale (Folge-)Erkrankungen mit 33,3 % die Haupttodesursache darstellten (2). Für CF-Patientinnen und -Patienten werden Surrogatparameter, wie die Lungenfunktion (gemessen anhand der Einsekundenkapazität, FEV1) oder pulmonale Exazerbationen (deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion, die ein therapeutisches Eingreifen erfordert), als wesentliche Prognoseindikatoren für das weitere Überleben herangezogen (3-6). Die Ursache der CF liegt in Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen, die zu einem Funktionsverlust des CFTR-Chloridkanals in verschiedenen Epithelien des Körpers führen. Bisher wurden über 2.000 Sequenzvarianten im CFTR-Gen beschrieben, von denen ca. 300 als sicher krankheitsverursachend (= Mutationen) eingestuft werden. Die Mutation mit der höchsten Allelfrequenz ist F508del (7).

Seit wenigen Jahren steht als kausale Therapieoption die Wirkstoffklasse der CFTR-Modulatoren zur Verfügung, welche einzeln oder in Kombination - je nach zugrundeliegender CFTR-Mutation - zu einer Funktionsverbesserung des CFTR-Kanals führen. Für CF-Patientinnen und -Patienten über sechs Jahre alt mit mindestens einer F508del-Mutation wurde am 21.08.2020 eine neue Triple-CFTR-Modulator-Therapie in Deutschland zugelassen, welche die Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor mit dem Potentiator Ivacaftor kombiniert (Kaftrio®) (8). Aktuell ist diese Therapie bereits ab 2 Jahren zugelassen. Etwa 85 % der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland in dieser Altersgruppe erhalten diese Therapie (2). In Phase III-Studien sowie in Beobachtungsstudien und Registerstudien konnten für Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation (compound-hetero und homozygotem Nachweis) nach 24-wöchiger Behandlung eine Zunahme des FEV1-Werts um zehn bis 14 %, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Reduktion der pulmonalen Exazerbationen um 63 % gezeigt werden (6, 9-11).

Dennoch bleibt die inhalative Therapie mit Antibiotika und Mukolytika weiterhin ein wesentlicher Bestandteil der symptomatischen Dauertherapie von CF, da in der Regel zum Zeitpunkt des Beginns der Triple-Modulatortherapie bereits irreversible Lungenschäden vorliegen, welche dieser symptomatischen Therapien bedürfen (3, 12). Der zeitliche Aufwand der Inhalationstherapie ist ausgesprochen hoch. Neben der Zeit, die für andere relevante Therapien notwendig ist, sind allein für die in der Regel täglich benötigten im Durchschnitt sieben Inhalationen 1,8 Stunden aufzuwenden (13). Die Regelversorgung (RV) von CF-Patientinnen und -Patienten ist demnach charakterisiert durch eine intensive, aufwendige inhalative Therapie zu Hause, kontinuierliche ambulante Physiotherapie sowie mindestens einen quartalsweisen Besuch in einem CF-Zentrum. Angesichts dieser Behandlungslast gilt mangelnde Adhärenz als Hauptursache für Behandlungsversagen (14). Verschiedene Studien

zeigen, dass die durchschnittliche Adhärenz bei inhalativen Medikamenten nur zwischen 30 % und 50 % liegt (14-16).

Aktuell liegen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten keine objektiven Informationen zur Adhärenz der Patientinnen und Patienten vor. Sowohl die arztseitige Einschätzung als auch die patientenberichtete Adhärenz liefern gegenüber der elektronisch monitorierten Adhärenz erhebliche Überschätzungen. Die Nutzung inadäquater Informationen zur Adhärenz beeinflusst z. B. die Verschreibungspraxis der Klinikerinnen und Kliniker sowie die Kosten (13). Die durch mangelnde Adhärenz bedingten erhöhten Gesundheitskosten werden auf ca. 10.000 € pro Jahr und Patient oder Patientin geschätzt (17, 18). Weiterhin liegen der Ärztin bzw. dem Arzt im Rahmen der ambulanten RV zwischen den Quartalsvisiten keine Informationen zu Gesundheitszustand und Lebensqualität vor. Insbesondere Informationen zum Verlauf der Lungenfunktion würden bei Bedarf eine frühzeitige Therapieanpassung ermöglichen und somit Exazerbationen entgegenwirken.

CF-Patientinnen und -Patienten werden in Deutschland engmaschig in CF-Versorgungseinrichtungen, sog. CF-Ambulanzen oder -Zentren, betreut und behandelt, um eine regelmäßige Kontrolle des Krankheitszustandes und ggf. eine Therapieanpassung durchführen zu können. Die Vorstellung erfolgt in der Regel mindestens einmal im Quartal, was mit zum Teil langen Anfahrtswegen und entsprechendem Aufwand verbunden ist - unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand (19). Bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung ist die Anzahl der CF-Ambulanzen limitiert, aktuell werden 80 % der CF-Patientinnen und -Patienten in deutschlandweit 91 Zentren behandelt (20).

## 1.2 Ziele

Das Versorgungsprogramm conneCT CF zielte darauf ab, die Therapie der Patientinnen und Patienten durch intensives Telemonitoring, den Einsatz von Videosprechstunden und bedarfsorientiertes Coaching effektiv zu unterstützen.

Durch das Telemonitoring wurden dem Arzt bzw. der Ärztin kontinuierlich objektive Daten zur Adhärenz zu den inhalativen Therapien sowie zur Lungenfunktion der Patientinnen und Patienten bereitgestellt. Diese ergänzenden Informationen befähigten den Arzt bzw. die Ärztin dazu, Patientinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen das Ergreifen von Maßnahmen notwendig wurde, beispielsweise das Einbestellen in die Praxis. Dadurch sollte die Therapie optimiert werden. Die Prävention von Exazerbationen und stationären Krankenhausaufenthalten stand zudem im Fokus. Die Videosprechstunde sollte Patientin oder Patient und Ärztin oder Arzt die Möglichkeit geben, kurzfristig ein persönliches Gespräch zu führen. Zudem sollten Anfahrtswege zum Arzttermin sowie eine mögliche Ansteckungsgefahr im CF-Zentrum für die Patientinnen und Patienten vermieden werden. Ein Coach sollte die Patientin oder den Patienten dabei unterstützen, die aufwendige Therapie so in den Alltag zu integrieren, dass sie idealerweise zu einer Gewohnheit wird. Der Coach schulte die Patientin oder den Patienten dahingehend, dass sie oder er den Nutzen der Therapie sowie die Erkrankung und deren Auswirkungen noch besser verstehen konnte. Zusammenfassend sollte die Intervention dazu beitragen, die Adhärenz, das Selbstmanagement und die

Gesundheitskompetenz der Patientinnen und Patienten zu erhöhen, um letztlich den Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu verbessern.

## 2 Darstellung des Evaluationsdesigns

Abbildung 1 zeigt den Studienablauf innerhalb der jeweiligen Studienphasen, welcher im Folgenden detailliert beschrieben wird.

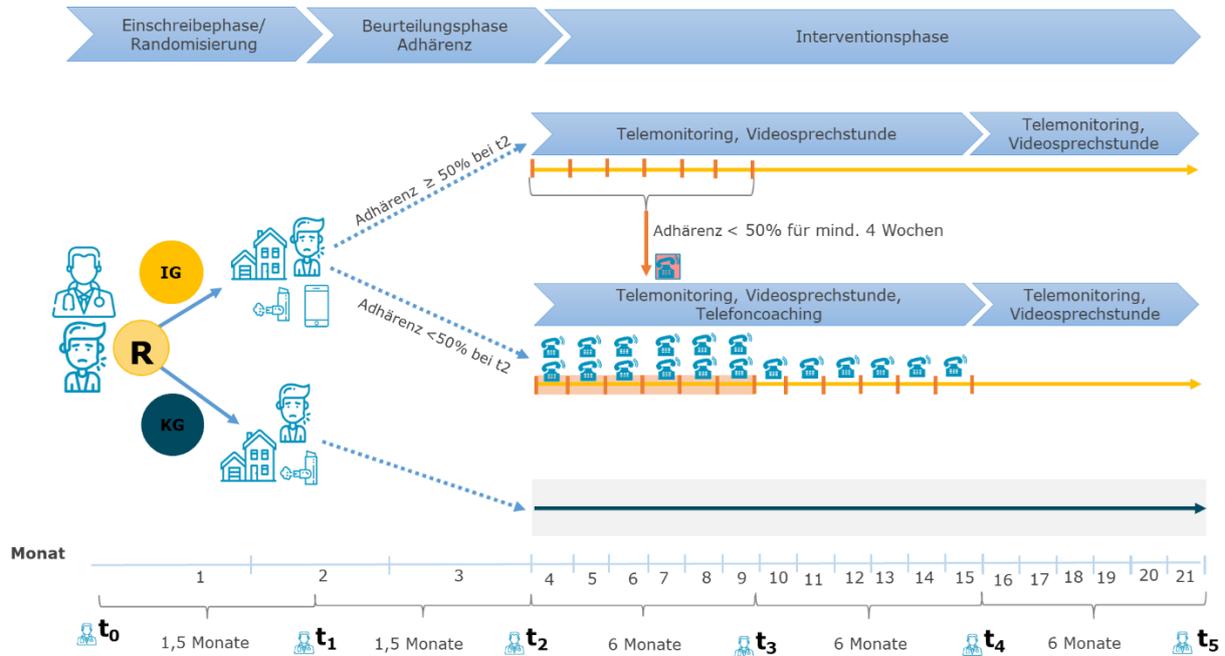


Abbildung 1: Studienablauf connectCF

Legende: IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, R = Randomisierung, = Quartalsbesuch Ambulanz, = intensives Telefoncoaching, = Telefoncoaching, = Krisengespräch

### 2.1 Einschreibephase t<sub>0</sub> bis t<sub>1</sub>

Während der sechswöchigen Einschreibephase wurden die Patientinnen und Patienten aufgeklärt und erhielten die Patienteninformationen sowie Einwilligungserklärung (EWE). Die EWEs verblieben in den Studienzentren und wurden dort datenschutzkonform aufbewahrt. Im Anschluss an die Erstellung der Patienten-ID sowie der Erhebung relevanter Parameter wurden die Patientinnen und Patienten anhand des definierten Algorithmus in Interventionsgruppe (IG) oder Kontrollgruppe (KG) randomisiert.

#### 2.1.1 Interventionsgruppe

Innerhalb dieser Phase erhielt die IG den telemedizinfähigen Vernebler (eFlow®rapid + Nebuliser System mit eTrack Controller, PARI Pharma GmbH) sowie das Heimspirometer (mySpiroSense®, PARI GmbH) und eine CF-Therapiemanagement-App (PARI Connect App, PARI

Pharma GmbH) für die Unterstützung des Selbstmanagements bzw. für die Adhärenzmessung. Sowohl das Heimspirometer als auch der Vernebler sind in Deutschland als Medizinprodukte zugelassen und tragen das CE-Konformitätszeichen.

Sobald sie den telemedizinfähigen Vernebler erhalten hatten, verwendeten die Patientinnen und Patienten diesen im gesamten Studienverlauf gemäß ihres Therapieplans. Zu jeder Vernebelung wurden Datum und Uhrzeit, Dauer der Vernebelung, Medikament bzw. Medikamentengruppe sowie der Grund für das Ende der Vernebelung (automatisches Ausschalten, Fehlfunktion, manuelles Abschalten) erhoben. Mit dem Heimspirometer, der ab t2 (Beginn der Interventionsphase) verwendet wurde, wurden die Lungenfunktionswerte erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden ausführlich in der Anwendung beider Geräte geschult.

Die Daten zu den Inhalationen und Lungenfunktionsmessungen wurden im gesamten Studienverlauf automatisch im Medizinprodukt verschlüsselt, per Bluetooth an die CF-Therapiemanagement-App und von dort per Funk oder WLAN zu einem Cloud-basierten Telemedizin-Datenserver transferiert und gespeichert. Voraussetzung für die Nutzung der CF-Therapiemanagement-App war ein Internet-fähiges Smartphone mit dem Betriebssystem Android (ab Version 8.0) oder iOS (ab Version 13).

### **2.1.2 Kontrollgruppe**

Die KG erhielt im Rahmen der Einschreibung in die Studie einen Vernebler (eTrack®Controller mit einem eFlow®rapid Vernebler), der für das Adhärenzmonitoring telemedizinisch genutzt wurde. Der Vernebler zeichnete Inhalationsdaten auf, die an einen Telemedizin-Datenserver weitergeleitet wurden. Ein Zugriff auf die Daten war im gesamten Studienverlauf weder für Patientinnen und Patienten noch für Ärztinnen und Ärzte möglich, d. h. die RV wurde fortgesetzt. Die Daten wurden demnach ausschließlich im Rahmen der abschließenden Evaluierung genutzt. Auch die KG wurde zur Anwendung des Verneblers geschult und nutzte es im gesamten Studienverlauf.

## **2.2 Beurteilungsphase Adhärenz t1 bis t2**

Der Beginn der Inhalation mit dem telemedizinfähigen Vernebler wurde durch den Eingang von Daten im Telemedizin-Datenserver festgehalten und definierte den Erhebungszeitpunkt t1. Über eine Dauer von mindestens vier Wochen, erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung der Therapieadhärenz für die inhalative Therapie in der IG und KG. Ziel war es, einen Ausgangswert vor Beginn der Interventionsphase (t2) zu erhalten. Details der Berechnung der Adhärenz sind in Kapitel 2.11.1.1 beschrieben.

### **2.2.1 Interventionsgruppe**

Nach mindestens vier Wochen der Verwendung des telemedizinfähigen Inhalationsgerätes oder spätestens zum Zeitpunkt t2 wurde die IG in Patientinnen und Patienten mit einer Adhärenz < 50 % sowie Patientinnen und Patienten mit einer Adhärenz ≥ 50 % (mittlere Adhärenz aller inhalativen Therapien über die letzten 4 Wochen) stratifiziert. Je nach Adhärenzgrad erhielt der Patient bzw. die Patientin in der Interventionsphase

bedarfsorientiert das Coachingprogramm conneCT CF. Die Adhärenzwerte wurden nach mindestens vier Wochen Beobachtungszeitraum und über den gesamten Verlauf der Studie den Studienzentren und dem Coach im Dashboard angezeigt.

## 2.2.2 Kontrollgruppe

In der KG wurde ebenfalls die Adhärenz gemessen. Wie beschrieben, war ein Zugriff auf die Daten im gesamten Studienverlauf jedoch weder für Patientinnen und Patienten noch für Ärztinnen und Ärzte möglich.

## 2.3 Interventionsphase t2 bis t5

### 2.3.1 Interventionsgruppe

Die Intervention setzte sich aus den drei Hauptelementen Telemonitoring, Telefoncoaching und Videosprechstunde zusammen, welche im Folgenden detailliert beschrieben werden.

#### *Telemonitoring*

Die an dem Innovationsfonds-Projekt conneCT CF teilnehmenden Patienten („Teilnehmer“), die der Interventionsgruppe zugeordnet wurden, erhielten über den 18-monatigen Interventionszeitraum die elektronischen Geräte Vernebler (eFlow rapid+ Nebulizer System mit einem eTrack Controller) und Heimspirometer (mySpiroSense) und die Therapiemanagement-App (PARI Connect) des Konsortialpartners PARI GmbH. Der Vernebler ist eine telemedizinfähige Variante des in Deutschland bei Patienten mit CF etablierten eFlow rapid Inhalationssystems, mit dem alle relevanten CF-Medikamente inhaliert werden können. Dies erlaubt ein Monitoring der tatsächlich vom Teilnehmer durchgeführten Inhalationen zur Beurteilung der Adhärenz (Electronic Drug Monitoring (EDM)).

Das Heimspirometer dient zur engmaschigen Lungenfunktionsmessung zuhause mit telemedizinischer Anbindung. Somit können im Vergleich zur RV die Therapieadhärenz in Bezug auf Inhalationen sowie die Lungenfunktion kontinuierlich beobachtet werden. Dies soll rechtzeitige Therapieanpassungen ermöglichen, um Exazerbationen entgegenzuwirken. Sowohl das Heimspirometer als auch der Vernebler sind in Deutschland als Medizinprodukt zugelassen und haben eine CE Konformität. Die Daten zu den Inhalationen und Messungen werden automatisch im Medizinprodukt verschlüsselt, per Bluetooth an die CF-Therapiemanagement-App – die „PARI Connect“ App – und von dort per Funk zu einem Cloud-basierten Telemedizin-Datenserver („PARI Cloud“) transferiert und gespeichert. Die Dateninfrastruktur ist validiert, d.h. sie wurde anhand eines mehrstufigen Testprogramms einer Risikobewertung unterzogen, um sicherzustellen, dass die Daten korrekt und vollständig übertragen werden. Der AWS gehostete PARI Server wird von der PARI GmbH bereitgestellt. Dort werden die tatsächlich durchgeführten Inhalationen des jeweiligen Teilnehmers mit dem individuell angeordneten Therapieplan des Arztes abgeglichen und daraus die Adhärenz berechnet sowie die jeweils angepassten Berichte für Arzt, Coach und Teilnehmer erstellt. Zudem werden die Lungenfunktionswerte aufgezeichnet, sowie Informationen und Erinnerungen für den Teilnehmer über die PARI Connect App ermöglicht. Sowohl der Teilnehmer in der Interventionsgruppe (nach eigenem Wunsch und Ermessen direkt in der

PARI Connect App) als auch der Arzt (über ein webbasiertes Dashboard) erhalten Visualisierungen und Analysen zu Lungenfunktion und Adhärenz. Diese Berichte sind im Vergleich zur RV eine zusätzliche und objektive Informationsquelle für den Arzt, um das Verhalten und den Gesundheitszustand zwischen den Visiten im Zentrum beurteilen zu können und dies bei der Erstellung bzw. Anpassung des Therapieplans zu berücksichtigen.

Der Coach hat keinen direkten Zugriff auf den PARI Server, kann aber die Berichte zu Adhärenz und Lungenfunktion am webbasierten Dashboard abrufen und erhält eine Benachrichtigung, wenn Adhärenz oder Lungenfunktion stark abfallen. Diese Benachrichtigung wird vom PARI Server an den Thieme SFTP-Server automatisch verschickt.

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhalten die RV und dafür ein spezielles Inhalationsgerät, das die Daten aufzeichnet, verschlüsselt und weiterleitet, damit für die Auswertung der Studie auch objektiv und vergleichbar aufgezeichnete Adhärenzdaten der Kontrollgruppe bereitgestellt werden können. Diese Daten sind weder für den Teilnehmer, noch den Arzt oder Coach verfügbar, sondern werden nur für die abschließende Auswertung in pseudonymisierter Form durch das inav verwendet.

Das telemedizinische Inhalationsgerät für die Kontrollgruppe verschlüsselt Inhalationsdaten und übermittelt diese via Bluetooth über einen ebenfalls bereitgestellten sog. „Hub“. Der 2net Hub übermittelt die verschlüsselten Inhalationsdaten über das Handynet an den 2net Service. Von dort werden die Daten über eine HTTPS gesicherte REST-API (Zertifikate werden regelmäßig getauscht) an die „PARItrack Datenbank“ weitergeleitet. Die verschlüsselten Daten werden zusammen mit der Geräte-ID im PARItrack Portal angezeigt. Diese Daten werden für die finale Evaluierung mit den Therapieplänen abgeglichen, daraus die Therapieadhärenz berechnet und diese Daten in pseudonymisierter Form an das inav zur Auswertung und Konsolidierung aller Daten weitergegeben.

Der Teilnehmer der Interventionsgruppe erhält die Aufgabe, sich die PARI Connect App in der für sein Betriebssystem passenden Variante auf sein eigenes mobiles Endgerät herunterzuladen. Der Teilnehmer muss sich innerhalb der PARI Connect App registrieren. Im Rahmen des Registrierungsprozesses erfolgt die Kenntnisnahme der Datenschutzbestimmungen, sowie die nochmalige Einholung der Einwilligung zur Verarbeitung der Gesundheitsdaten.

Um eine Zuordnung zwischen der PARI Connect App und der Patienten-ID zu schaffen, muss der Teilnehmer den bei der Einschreibungsvisite enthaltenen Code im Rahmen des Registrierungs Vorgangs eingeben.

Das PARItrack Dashboard ist eine Webseite, auf der die Ärzte in den CF-Zentren und der Coach von Thieme Telecare jeweils die Daten (Adhärenzdaten, in der App eingetragener Therapieplan und Lungenfunktionsmessungen) ihrer Patienten einsehen können.

Im Dashboard ist der Patient nur mit dem Patienten ID angelegt. Der Zugang zum Dashboard ist mit Zugangsdaten und Passwort geschützt.

Der Therapieplan wurde durch die Patientinnen und Patienten selbstständig in der CF-Therapiemanagement-App hinterlegt und durch Ärztinnen und Ärzten bzw. durch die Study Nurse bei den Studienvisiten auf Richtigkeit überprüft. Diese Prüfung erfolgte durch einen

Vergleich des auf dem Dashboard abgelegten Therapieplans (entspricht der Eingabe der Patientinnen und Patienten) und des Therapieplans aus der Patientenakte im Studienzentrum. Zusätzlich wurde der Therapieplan und jede Änderung auch außerhalb der Studienvisiten in das elektronische Case Report Form (eCRF) eingegeben. Zudem wurden die Lungenfunktionswerte aufgezeichnet und Informationen sowie individuell einstellbare Erinnerungen für die Patientinnen und Patienten über die CF-Therapiemanagement App ermöglicht. Die Abfrage der Lebensqualität, das Bereitstellen indikationsspezifischer Informationen sowie die Nutzung einer Tagebuchfunktion waren ebenfalls in der App verfügbar.

Die häuslichen Lungenfunktionsmessungen mittels Heimspirometer sollten mindestens einmal pro Woche erfolgen, möglichst zur selben Tageszeit und immer nach einer möglicherweise verordneten bronchodilatierenden Inhalation sowie nach erfolgter Bronchialtoilette. Zu jedem Messzeitpunkt wurden mindestens zwei Spirometriemessungen durchgeführt und der beste Wert verwendet. Diese im Webportal und der App dokumentierten und visualisierten Daten konnten bei der Erstellung bzw. Anpassung des Therapieplans berücksichtigt werden. Zudem konnten die Ärztinnen und Ärzte für Patientinnen und Patienten im Telefoncoaching bei Bedarf Informationen vom Coach erhalten.

Im PARiTrack Dashboard stehen die im Rahmen der App und der Medizinprodukte erhobenen Daten in ausgewerteter Form (tägliche Therapieadhärenz, Inhalationsdaten, Lungenfunktionswerte sowie der vom Patienten in der App hinterlegte Therapieplan) den Studienzentren zur Verfügung. Die Auswertungen sind sowohl graphisch als auch in tabellarischer Form einsehbar.

Bei Abfall der Adhärenz oder der Lungenfunktion erhält der betreuende Arzt eine Benachrichtigung per E-Mail. Bei Registrierung im Dashboard muss der betreuende Arzt eine Kontakt Emailadresse angeben. Die Benachrichtigungen enthalten den Benachrichtigungsgrund sowie einen Link zum Dashboard des Teilnehmers.

### *Telefoncoaching*

Für das telefonische Coaching hatte der Coach direkten Zugriff auf die Daten vom Telemedizin-Datenserver. Dafür wurde eine Schnittstelle zwischen dem Datenserver bei PARI und der Datenbank bei Thieme TeleCare implementiert.

Patientinnen und Patienten, die in der Beurteilungsphase der Adhärenz (t1 bis t2), eine mittlere Adhärenz von < 50 % aufwiesen, erhielten nachfolgend über zwölf Monate (t2 bis t4) das Telefoncoaching. Das Telefoncoaching erfolgte die ersten sechs Monate des Interventionszeitraums (t2 bis t3) engmaschig (zweimal pro Monat) und reduzierte sich in den darauffolgenden sechs Monaten (t3 bis t4) auf einmal pro Monat. In den letzten sechs Monaten der Interventionsphase (t4 bis t5) fand kein Coaching statt.

Teilnehmende mit einer Adhärenz  $\geq 50\%$  in der Beurteilungsphase, die während des gesamten Studienverlaufs stabil bei  $\geq 50\%$  blieben, erhielten ausschließlich das kontinuierliche Telemonitoring sowie die optionalen Videosprechstunden (bis zu dreimal pro Quartal). Fiel jedoch im Verlauf der Studie innerhalb der ersten sechs Monate der Interventionsphase die durchschnittliche Adhärenz dieser Teilnehmenden über einen

Zeitraum von vier Wochen auf < 50 %, erhielten diese nach einem telefonischen Krisengespräch durch den Telefoncoach ebenfalls für sechs Monate ein engmaschiges Telefoncoaching (zweimal pro Woche). Die Anzahl der Monate mit einer reduzierten Intensität des Telefoncoachings (einmal pro Monat), die sich an die Phase des intensiven Telefoncoachings anschloss, konnte entsprechend kürzer als sechs Monate sein und orientierte sich dabei an der Interventionsphase ohne Telefoncoaching, die in Monat 15 der Studie für alle Teilnehmenden begann. Somit wurde das Coaching nicht nur durch eine niedrige Adhärenz in der Beurteilungsphase ausgelöst, sondern als bedarfsorientierte Gesamtintervention betrachtet und als solche evaluiert.

Das Coaching wurde durch psychologisches Fachpersonal des medizinischen ServiceCenters des Konsortialpartners Thieme TeleCare GmbH durchgeführt. Dabei wurde die Methode des Motivational Interviewings angewendet, bestehend aus den beiden Phasen Change Talk (Fassen eines Veränderungsentschlusses im eigenen Verhalten) und Commitment Talk (Operationalisierung der gewünschten Verhaltensänderung in Form verbindlicher, selbstverpflichtender Maßnahmen unter Sicherstellung einer hohen Selbstwirksamkeit). Es wurde also, basierend auf dem Necessity-Concern-Framework (21), mit den Aspekten Motivation, individuelle Bedenken und subjektive Notwendigkeit gearbeitet. Die folgenden Aspekte waren Kernelemente des Coachings:

- Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung,
- Problembewusstsein schaffen und die Motivation zur Therapieadhärenz stärken,
- Risikowahrnehmung in Bezug auf eine Nichtadhärenz schärfen sowie
- Einbindung von Eltern, Partnerinnen und Partnern oder anderer naher Verwandter.

#### *Videosprechstunde*

Ferner bestand für die Patientinnen und Patienten der IG im gesamten Interventionszeitraum die Möglichkeit, zusätzlich bis zu dreimal pro Quartal eine Videosprechstunde mit ihrem Arzt bzw. ihrer Ärztin im CF-Zentrum in Anspruch zu nehmen. Die Videosprechstunde konnte durch den Arzt bzw. die Ärztin angeboten werden, wenn ihm oder ihr ein Abfall des FEV1 um  $\geq 5\%$  gegenüber dem Mittelwert der letzten zwei Messwerte kommuniziert wurde. Hierdurch wurde er oder sie in die Lage versetzt, kurzfristig zu intervenieren mit dem Ziel, durch Therapieanpassung eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes zu verhindern. Des Weiteren hatten die Patientinnen und Patienten selbst die Möglichkeit, die Ärztinnen und Ärzte zu kontaktieren und um eine Videokonferenz zu bitten.

Die Vereinbarung einer Videosprechstunde erfolgte über ein vom Konsortialpartner m.Doc zur Verfügung gestelltes Webportal, auf dem sich die Teilnehmenden als auch die betreuenden CF-Ärztinnen und -Ärzte passwortgeschützt einloggen konnten. Die Teilnehmenden sollten auf Wunsch auch die Möglichkeit bekommen, über eine m.Doc-App über ihr Mobilgerät die Videosprechstunde wahrzunehmen.

### **2.3.2 Kontrollgruppe**

Bei den Patientinnen und Patienten der KG erfolgte die Versorgung, wie beschrieben, ebenfalls mit einem telemedizinfähigen Vernebler. Die Daten wurden aber weder den Ärztinnen und Ärzten noch den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt, sondern

nur für die Evaluierung herangezogen. Ansonsten erhielten die Patientinnen und Patienten die RV mit einer mindestens einmaligen Quartalsvorstellung im betreuenden CF-Zentrum über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten.

## 2.4 Forschungsfragen

Aus dem Ziel der Intervention conneCT CF ließen sich die folgenden Forschungsfragen ableiten, die auf der Basis eines kontrollierten Designs untersucht und entsprechend ihrer Wichtigkeit in primäre und sekundäre Fragestellungen unterschieden wurden.

### *Primäre Fragestellung*

- Welchen Einfluss hat die Intervention conneCT CF bei CF-Patientinnen und -Patienten auf die Zeit bis zum Auftreten einer Protokoll-definierten pulmonalen Exazerbation über den gesamten Studienzeitraum von 18 Monaten?

### *Sekundäre Fragestellungen*

- Wie wirkt sich die Intervention conneCT CF auf die Anzahl der Protokoll-definierten pulmonalen Exazerbationen aus?
- Wie wirkt sich die Intervention conneCT CF auf die Zeit zwischen den Protokoll-definierten pulmonalen Exazerbationen aus?
- Wie wirkt sich die Intervention conneCT CF auf die Rate der prozentualen Therapietreue in Bezug auf die verordnete Inhalationstherapie, die mittels Vernebler durchgeführt wird, aus?
- Welchen Einfluss hat die Intervention conneCT CF auf die Veränderung der Lungenfunktion (FEV1) im Vergleich zum Ausgangswert?
- Wie wirkt sich die Intervention conneCT CF auf die Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen pro CF-Patientin/-Patient aus?
- Welchen Einfluss hat die Intervention conneCT CF auf die Lebensqualität der CF-Patientinnen und -Patienten, gemessen anhand des EQ-5D-5L bzw. EQ-5D-Y-5L?
- Welchen Einfluss hat die Intervention conneCT CF auf die Lebensqualität der CF-Patientinnen und -Patienten, gemessen anhand des CFQ-R?
- Welchen Einfluss hat die Intervention conneCT CF auf nicht-somatische Symptome einer Depression der CF-Patientinnen und -Patienten, gemessen anhand des BDI-FS?

Explorativ wurden die folgenden Fragen beantwortet:

- Lassen sich durch die Intervention conneCT CF Kosten in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten senken?
- Welche Erwartungen haben die teilnehmenden Patientinnen und Patienten bzw. Angehörigen an das Versorgungsprogramm conneCT CF?
- Inwiefern werden diese Erwartungen erfüllt?
- Wie zufrieden sind die Teilnehmenden, Angehörigen, Study Nurses, Ärztinnen und Ärzte mit der Umsetzung von conneCT CF? Welche Erfolgsfaktoren, welche Barrieren gibt es?
- Wie ließe sich conneCT CF in die RV implementieren?

## 2.5 Endpunkte

Die beschriebenen Forschungsfragen wurden mithilfe der folgenden Ergebnisgrößen operationalisiert:

### *Primärer Endpunkt:*

- Zeit bis zum Auftreten einer im Protokoll definierten pulmonalen Exazerbation während des gesamten Beobachtungszeitraumes, die eine Behandlung mit oralen, inhalativen oder intravenösen Antibiotika erforderlich macht (time to event)

### *Sekundäre Endpunkte:*

- Anzahl der im Protokoll definierten pulmonalen Exazerbationen
- Zeitraum zwischen den im Protokoll definierten pulmonalen Exazerbationen
- Rate der prozentualen Adhärenz in Bezug auf die verordnete Inhalationstherapie, die mittels Vernebler durchgeführt wird
- Veränderung der Lungenfunktion (FEV1) im Vergleich zum Ausgangswert
- Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen pro Patientin bzw. Patient
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem EQ-5D-5L bzw. EQ-5D-Y-5L)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem CFQ-R)
- Nicht-somatische Symptome einer Depression (Beck Depression Inventar-Fast Screen (BDI-FS))

Explorativ wurden neben soziodemographischen Daten der Patientinnen und Patienten z. B. auch anthropometrische Daten (z. B. Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), etc.) sowie CF-assoziierte Leistungen oder Arbeits- oder Schulunfähigkeit erhoben und analysiert. Darüber hinaus sollten die Erwartungen an das Programm, die Zufriedenheit, Erfolgsfaktoren und Hürden sowie eine mögliche Überführung in die RV aus Sicht der Ärztinnen und Ärzte, Study Nurses, Patientinnen und Patienten und Angehörigen bewertet werden. Zudem wurde eine gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt.

## 2.6 Studiendesign

Um im Rahmen der Evaluation den Effekt von conneCT CF auf die unter Kapitel 2.5 benannten Endpunkte analysieren zu können, wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) durchgeführt. Dabei wurden Teilnehmende in die IG oder KG randomisiert, wodurch eine annähernde Gleichverteilung der Teilnehmendencharakteristika in den Gruppen gewährleistet wurde. Die IG erhielt die Intervention conneCT CF, die KG die RV. Eine Verblindung der Zugehörigkeit der Teilnehmenden zum Beobachtungsarm war weder für Patientinnen und Patienten noch für Ärztinnen und Ärzte durchführbar.

Die Randomisierung erfolgte zentrumsübergreifend. Die teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden nach Alter (zwölf bis 17 Jahre und  $\geq 18$  Jahre), Geschlecht, Erhalt einer CFTR-Modulator-Therapie und Lungenfunktion ( $FEV1 < 40\%$  und  $FEV1 \geq 40\%$ ) stratifiziert. Die

Randomisierung erfolgte mithilfe des Electronic-Data-Capture-Systems (EDC-Systems, secuTrial®) der interActive Systems Gesellschaft für interaktive Medien mbH.

## 2.7 Fallzahlberechnung

Der Median der Zeit bis zur Exazerbation wurde in der KG um 30 % geringer als in der IG geschätzt. Da in der Literatur keine mit conneCT CF vergleichbaren Interventionen beschrieben waren, beruhte diese Annahme auf ärztlicher Expertise bzw. auf Erfahrungswerten der an der Studie (conneCT CF) beteiligten Fachkräfte. Es wurde angenommen, dass der Anteil der Personen in der IG, die innerhalb von zwölf Monaten keine Exazerbation erleiden, 25 % beträgt, sodass die Survival rate 0.25 betragen musste (d. h. in 25 % tritt kein Ereignis auf). Überlebensraten in dieser Größenordnung finden sich in der Studie von Lechtzin, Mayer-Hamblett (22) und wurden daher – in Rücksprache mit spezialisierten Medizinerinnen und Medizinern – für die Fallzahlberechnung übernommen, auch wenn die Studie nur bedingt mit der Intervention im Rahmen von conneCT CF vergleichbar war. Die Randomisierung wurde im Verhältnis 1:1 durchgeführt, sodass identische Gruppengrößen vorlagen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt ( $\alpha=0,05$ ), die Power auf 80 % ( $1-\beta=0,8$ ). Es wurde zudem von einer Dropoutrate von 20 % ausgegangen (22).

Im Falle von Survival Rates erfolgt die Analyse der Daten üblicherweise mittels Kaplan-Meier-Schätzungen (23). Im Folgenden wurde eine Exponentialverteilung der Überlebensfunktion und Proportional Hazards angenommen. Von Interesse im Rahmen der Überlebenszeitanalyse war nicht der Gesundheitszustand zu einem singulären und fixen Zeitpunkt, sondern die Entwicklung bzw. das Auftreten von Ereignissen im Zeitverlauf. Charakteristisch für derartige Fragestellungen ist das Auftreten rechtszensierter Beobachtungen. Der Log-Rank-Test unter Verwendung von Hazard Ratios (HR) stellt ein geeignetes Verfahren für Gruppenvergleiche dar. Er untersucht, ob die Überlebenszeiten unter Berücksichtigung des gesamten Beobachtungszeitraums in zwei Gruppen identisch sind. Vereinfacht bedeutet dies, dass die Kaplan-Meier-Kurven miteinander verglichen werden (24).

Unter den genannten Annahmen wurde eine Mindestteilnehmeranzahl von 391 Patientinnen und Patienten berechnet. Um mögliche Abweichungen von der angenommenen Survival Rate und der Dropout-Rate zu kompensieren, wurde eine Fallzahl von  $n = 402$  Patientinnen und Patienten angestrebt.

Da die tatsächliche Dropout-Rate nicht wie angenommen bei 20 %, sondern initial lediglich bei 10,6 % lag, wurde die Fallzahl im Studienverlauf mit der angepassten Rate erneut berechnet und eine Bruttostichprobe von  $N = 350$  Patientinnen und Patienten insgesamt ermittelt.

Die tatsächlich erreichte Fallzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten betrug zum Studienende  $N = 296$  und es wurden 88 Studienabbrüche dokumentiert, was einer tatsächlichen Dropout-Rate von 29,73 % entspricht.

## 2.8 Studienpopulation

Die Zielgruppe der Evaluation waren CF-Patientinnen und -Patienten (ICD 10 E84.0-E84.9) (3), welche die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien conneCT CF

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CF-Patientinnen und -Patienten (ICD 10 E84.0-E84.9)</li> <li>• mindestens zwölf Jahre alt</li> <li>• CFTR-Modulator-Therapie: entweder keine solche Therapie bei Einschluss (und auch kein absehbarer Start nach Einschluss in diese Studie bis zur Abschlussvisite der Interventionsphase (t5)) oder stabil auf einer solchen Therapie seit mindestens drei Monaten zum Zeitpunkt des Einschlusses in diese Studie ohne geplante Änderung während der Studienteilnahme bis zur Abschlussvisite der Interventionsphase (t5)</li> <li>• Vorliegende, unterschriebene Teilnahmeerklärung/Einwilligungserklärung des Patienten oder der Patientin und ggf. der Sorgeberechtigten</li> <li>• Patientinnen und Patienten der teilnehmenden Studienzentren</li> <li>• Gesetzlich krankenversichert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten unter zwölf Jahre</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit akuter Depression oder Psychose</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit erheblicher Immobilität nach Einschätzung des Studienarztes bzw. der Studienärztin</li> <li>• Keine ärztlich verordnete regelmäßige inhalative Therapie über einen Vernebler</li> <li>• Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse nach Einschätzung des Studienarztes bzw. der Studienärztin</li> <li>• Kein geeignetes Smartphone verfügbar (Android ab Version 8.0 oder IOS ab Version 13)</li> <li>• Privat krankenversichert</li> <li>• Zustand nach Lungentransplantation</li> <li>• Zeitgleiche Teilnahme an Interventionsstudie während des Studienzeitraums (erfolgt die Teilnahme an einer Open-label-Interventionsstudie bereits seit mindestens drei Monaten ohne geplante Beendigung der im Rahmen der Interventionsstudie erhaltenen Medikation, ist eine zeitgleiche Teilnahme an der Interventionsstudie kein Ausschlusskriterium)</li> <li>• Patientinnen und Patienten, die nicht adäquat eine Lungenfunktionsmessung durchführen können</li> <li>• Patientinnen und Patienten, bei denen die Durchführung einer Lungenfunktionsmessung kontraindiziert ist (z. B. aufgrund eines Pneumothorax oder Z. n. Thoraxchirurgie in den letzten drei Monaten)</li> </ul>

\*Exazerbationen sind gemäß der modifizierten Fuchs-Kriterien nach Bilton als pulmonale, infektsbedingte Exazerbation definiert mit der Notwendigkeit einer zusätzlichen Antibiotikatherapie, die angezeigt ist aufgrund einer kürzlichen Änderung in mindestens zwei der folgenden Symptomen (3):

- Veränderung der Sputummenge oder -farbe
- Vermehrter Husten
- Zunehmende Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl
- Signifikanter Gewichtsverlust
- Abfall der Lungenfunktion um mehr als zehn Prozent zum letzten Vorwert und/oder Zunahme der radiologischen Veränderungen
- Zunehmende Atemnot.

Die Patientinnen und Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden jeweils in den Studienzentren über die Studienärztinnen und -ärzte rekrutiert. Um eine mögliche Übertragbarkeit der Intervention auf das gesamte Bundesgebiet zu bewerten, nahmen vier CF-Zentren aus vier Bundesländern an der Studie teil: Zwei Zentren in Großstädten (Berlin [Universitätsklinikum] und München, Bayern [CF-Praxis]), eines in einem Ballungsraum (Essen, Nordrhein-Westfalen) sowie ein weiteres in einem ländlichen Gebiet in Mecklenburg-Vorpommern (Rostock und im Einzugsbereich drei weitere CF-Praxen).

## 2.9 Datenerhebung

Die Ergebnisse der Ärztedokumentation und der Patientenbefragung wurden im Verlauf der Studie innerhalb des elektronischen Datenerfassungssystems (EDC-Systems) secuTrial® erfasst. Ab Februar 2021 wurde die Version 6.1.1.6 genutzt, die im September 2023 auf Version 6.1.1.8a aktualisiert wurde. Zur Zwischen- und Endauswertung wurden die in dem EDC-System secuTrial® erfassten Ergebnisse der Ärztedokumentation und der Patientenbefragung über eine verschlüsselte Verbindung auf die Server des inav übertragen. Das technische Handbuch des Systems hängen wir an. Für den Datenaustausch innerhalb des Projekts wurde außerdem die sichere Cloud-Lösung TeamDrive (Version 5.2.0) genutzt.

Ein Überblick über alle Daten, die im Rahmen der Studie erfasst wurden, befindet sich in der Anlage 1.

### 2.9.1 Quantitative Datenerhebung

Die Erhebung der quantitativen Daten erfolgte auf unterschiedlichen Wegen. Zum einen wurden im Rahmen der Arztdokumentation im eCRF anthropometrische, soziodemographische, anamnestische, klinische und weitere endpunktspezifische Daten zu den Zeitpunkten t0 bis t5 erhoben, zum anderen Daten zur Adhärenz und Lungenfunktion kontinuierlich über die CF-Therapiemanagement-App. Patientenbefragungen fanden in Papierform oder über die App statt und enthielten Daten zur Lebensqualität, Depressionssymptomen und Erwartungen an das Versorgungsprogramm.

### 2.9.2 Qualitative Datenerhebung

Um die Erfahrungen, insbesondere im Hinblick auf potenzielle Erfolgsfaktoren, Hürden und Hemmnisse, sowie die Zufriedenheit mit der Intervention conneCT CF aus Sicht der Patientinnen und Patienten der IG, der Angehörigen der Patientinnen und Patienten der IG, der Study Nurses und aus Arztperspektive explorativ zu erheben, erfolgte eine qualitative

Befragung mittels semi-strukturierter, telefonischer Einzelinterviews. Zu diesem Zweck wurden zielgruppenspezifische Leitfäden entwickelt. Diese Interviewleitfäden wurden pilotiert und den Ergebnissen entsprechend adaptiert.

Im Hinblick auf die Fragestellung der Bewertung und Übertragbarkeit neuer Interventionen in die RV wurde das RE-AIM-Modell als ein geeignetes wissenschaftliches Modell der Implementationsforschung identifiziert. Das RE-AIM-Modell deckt mit den fünf Dimensionen Reichweite (Reach), Wirksamkeit (Effectiveness), Annahme (Adoption), Implementierung (Implementation) und Aufrechterhaltung (Übertragung in die RV, Maintenance) unterschiedliche Bereiche der Übertragbarkeit ab (25). Basierend auf dem RE-AIM-Modell wurden Leitfäden für Einzelinterviews entwickelt, in deren Fragen die fünf Dimensionen des Modells im Hinblick auf die Rollen der spezifischen Akteursgruppen in conneCT CF abgebildet waren. Die Reihenfolge der Fragen orientierte sich am zeitlichen Verlauf des conneCT CF-Projektes. Das heißt, es wurde zunächst auf den Erstkontakt mit dem Projekt eingegangen, im Anschluss die Durchführung angesprochen und abschließend die persönliche Bewertung des Projektes erfragt. Die Leitfäden dienten als thematische und strukturelle Unterstützung für die interviewenden Personen, boten gleichzeitig jedoch Möglichkeiten zur individuellen Vertiefung (26). Die vollständigen Leitfäden sind in der Anlage 5 einsehbar.

Die Interviewenden hatten zudem die Möglichkeit, ggf. gezielte Nachfragen zu stellen. Die telefonische Durchführung der Interviews hatte den Vorteil, hinreichende Ressourcenschonung und größtmögliche Flexibilität mit Bezug der Terminierung der Interviews zu gewährleisten (27). Die Durchführung der Telefoninterviews, die ebenfalls tonaufgezeichnet wurden, erfolgte durch zwei Mitarbeitende der inav GmbH. Im Anschluss an die Gespräche wurden die Aufnahmen verbatim transkribiert. Eventuell genannte Namen, Institutsbezeichnungen oder sonstige Informationen, die auf eine bestimmte Person oder Organisation schließen lassen, wurden pseudonymisiert, sodass eine nachträgliche Zuordnung nicht mehr möglich war.

Die Gesamtzahl der Einzelinterviews richtete sich nach dem theoretischen Sättigungsgrad der qualitativen Erhebung, d. h. die Rekrutierung galt als abgeschlossen, sobald sämtliche Varianten und Ausprägungen eines Phänomens in Bezug zu einem induktiv formulierten Kategoriensystem empirisch erfasst worden sind.

## **2.10 Datenzusammenführung und -bereinigung**

Für die Auswertung der Therapieadhärenz mussten Daten aus verschiedenen Datenquellen zusammengeführt werden:

- Daten aus dem eCRF (Patienten-ID, Studienstart-, End- und Visitedaten, etwaige Informationen zum Studienabbruch, verordneter Therapieplan),
- Daten der PARI cloud (Therapieplan wie von der Patientin bzw. dem Patienten in der CF-Therapiemanagement-App eingegeben, Daten zu den durchgeführten Inhalationen in der IG),
- Daten des PARI Servers (Daten zu den durchgeführten Inhalationen in der KG) sowie

- Daten der Studienzentren und vom PARI Support (Zeiträume, in denen aufgrund von Krankenhausaufenthalten oder Gerätefehlern keine Therapien aufgezeichnet werden konnten)

Die Daten wurden bereinigt, um sicherzustellen, dass in allen Quellen die gleichen Datenformate verwendet wurden. Außerdem mussten die von den Studienzentren und von den Patientinnen und Patienten verwendeten Medikamentennamen vereinheitlicht werden. Alle Medikamentennamen wurden einheitlich in den Wirkstoffnamen transferiert. Zudem mussten alle falschen Dateneingaben eliminiert werden, wie z. B. Startdatum vor Studienbeginn oder nach Studienende. Für die objektive Auswertung der Therapieadhärenz wurden nur die Medikamente berücksichtigt, die die Patientinnen und Patienten mit dem Vernebler mit dem eTrack Controller inhaliert haben. Zudem wurden alle Inhalationen, die nach Mitternacht, aber vor drei Uhr morgens durchgeführt wurden, dem vorhergegangenen Tag zugeordnet, da diese i. d. R. als späte Abend- und nicht als Morgeninhalation gelten. Inhalationen mit einer Dauer von weniger als einer Minute wurden als nicht vollständig und damit nicht relevant betrachtet und somit für die Ermittlung der Adhärenz nicht berücksichtigt.

Außerdem wurde für Therapien, die im sogenannten Wechselmodus verschrieben wurden, also 28 Tage lang inhaliert und dann für 28 Tage pausiert werden, eine Anpassung an den individuellen Rhythmus der Patientin oder des Patienten durchgeführt. Aufgrund von persönlichen Ereignissen, abhängig von der Bereitstellung des Medikamentes oder aufgrund der ggf. nicht 100 %-igen Adhärenz, kommt es zu Verschiebungen des 28-Tage-Rhythmus, die sich ggf. über die gesamte Studiendauer aufsummieren und zu einer falschen Therapieadhärenz führen. Der 28-Tage-Rhythmus wurde daher bei jedem neuen 28-Tage Einnahmezyklus mithilfe eines entsprechenden Algorithmus neu justiert.

Inhalationen, die unterbrochen und daher als zwei separate Inhalationen aufgezeichnet wurden, z. B. wegen eines Anrufs, wurden nur als eine gewertet. Inhalationen des gleichen Wirkstoffs innerhalb von zwei Stunden wurden als eine Inhalation gewertet.

Zusätzlich wurden die Medikamente in die folgenden Medikamenten-Gruppen eingeteilt, weil bei den Inhalationsgeräten der KG nur eine Auswahl der folgenden Gruppen möglich war: Saline, Antibiotika, Pulmozyme, Bronchodilatoren, Mix (aus verschiedenen Medikamenten) oder Sonstige, auf die man sich mit den Ärztinnen und Ärzten im Vorfeld geeinigt hatte. Die gesamte Auswertung wurde dann auf Basis dieser Medikamentengruppen durchgeführt.

Alle Daten wurden auf Plausibilität geprüft.

## **2.11 Datenauswertung**

### **2.11.1 Quantitative Datenauswertung**

Für die Evaluation wurden die erhobenen Daten verarbeitet. Die statistischen Analysen erfolgten unter Berücksichtigung eines globalen Signifikanzniveaus in Höhe von  $\alpha = 5\%$ . Die Auswertungen und die Ergebnisdarstellungen erfolgten für die IG und KG. Berücksichtigt wurden in den Analysen sowohl der primäre Endpunkt als auch sämtliche sekundäre Endpunkte (bei ausreichender Datengrundlage). Alle quantitativen Analysen wurden mit der

statistischen Programmiersprache R (Version 4.4.0, 28) sowie Microsoft Excel (Version 2406, Microsoft 365) durchgeführt. Die Auswertung der Therapieadhärenz wurde mit einer Programmierung in Python (Version 3.11, 29) durchgeführt.

#### **2.11.1.1 Quantitative Datenauswertung**

Der primäre sowie die sekundären Endpunkte wurden zunächst deskriptiv analysiert. Metrische Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Im Falle einer Normalverteilung in den Randomisierungsgruppen wurde ein zweiseitiger t-Test bei unabhängigen Stichproben für den Vergleich zwischen den Gruppen herangezogen. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Letzterer wurde ebenfalls für ordinal-skalierte Variablen verwendet.

#### **2.11.1.2 Deskriptive Datenanalyse**

Der primäre sowie die sekundären Endpunkte wurden zunächst deskriptiv analysiert. Metrische Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Im Falle einer Normalverteilung in den Randomisierungsgruppen wurde ein zweiseitiger t-Test bei unabhängigen Stichproben für den Vergleich zwischen den Gruppen herangezogen. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Letzterer wurde ebenfalls für ordinal-skalierte Variablen verwendet.

#### **2.11.1.3 Inferenzstatistische Datenanalyse**

*Zeit bis zur ersten/ zu einer Exazerbation*

Aufgrund der Wahl des primären Endpunktes (Zeit bis zur Exazerbation) wurden im Rahmen der inferenzstatistischen Analyse ereigniszeitanalytische Methoden verwendet.

Die Kaplan-Meier-Methode ist ein nicht-parametrisches Verfahren zur Schätzung der Überlebensfunktion (23). Liegt für eine Patientin oder einen Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt ausschließlich die Information vor, dass noch kein Ereignis (= Exazerbation) eingetreten ist, wurde die Beobachtung zensiert. Dies konnte auch der Fall sein, wenn eine Person die Studie abbrach (z. B. aufgrund von Tod) (30).

Die Kaplan-Meier-Kurve, in Bezug auf die Primärhypothese, stellt den Prozentsatz der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch keine protokolldefinierte pulmonale Exazerbation erlitten hatten. Die mediane Zeit ohne protokolldefinierte pulmonale Exazerbation wurde berichtet. Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven der IG und der KG wurden mittels Log-Rank-Test statistisch getestet. Weiterhin wurde das proportionale Hazard-Modell von Cox verwendet und das Hazard Ratio (HR), also die Quantifizierung eines über die Zeit konstanten Vorteils in entweder der IG oder der KG, berechnet (23).

Im Rahmen einer Cox-Regression wurde außerdem der Einfluss weiterer Variablen (Alter, Geschlecht, FEV1 in % vom Soll, Modulatortherapie, Pseudomonas aeruginosa, Erwerbstätigkeit und Mittelwert der Adhärenz) auf die Zeit bis zur ersten Exazerbation untersucht.

Die Coachingdaten, welche nur für die IG vorlagen, wurden wie folgt analysiert: Jede gecoachte Person wurde entsprechend der Anzahl an Coachings in eine von drei Kategorien eingeteilt: „≤ 2 Coachings“, „3 bis 7 Coachings“, „> 7 Coachings“. Die Grenzen 2 und 7

entsprechen den 1/3 und 2/3 Quantilen der Verteilung der Anzahl an Coachings. Diese Einteilung wurde bei den Endpunkten "Zeit bis zur ersten/zu einer Exazerbation" verwendet. Da die Analysen zu den Coachings auch Patientinnen und Patienten ohne Coaching berücksichtigen, wurden mit „KG“ und „IG ohne Coaching“ zwei weitere Kategorien berücksichtigt. Es wurden Hazard Ratios für alle paarweisen Vergleiche berechnet. Zusätzlich wurde für diese Patientinnen und Patienten die Zeiten des ersten Coachings festgehalten.

#### *Weitere Endpunkte*

Für die Endpunkte „Anzahl der protokoll-definierten pulmonalen Exazerbationen“ sowie „Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen“ wurden gemischte Poisson-Modelle geschätzt, welche die beobachteten Anzahlen als Zielgrößen verwenden. Für alle weiteren sekundären Endpunkte wurde je ein lineares gemischtes Modell geschätzt, welches die Differenzen der jeweiligen Werte zum Interventionsbeginn ( $t_2$ ) beinhaltet. Zur Beurteilung des Therapieeffekts über die Zeit wurde in allen Modellen die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholungen wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in die Modelle integriert: Alter, Geschlecht, FEV1 in % vom Soll, Modulatortherapie, Pseudomonas aeruginosa, Erwerbstätigkeit und Adhärenz. Aus den Modellen wurden die erwarteten Anzahlen bzw. Differenzen im jeweiligen Endpunkt extrahiert und zwischen IG und KG verglichen.

Die Coachingsauswertungen für diese Endpunkte wurden wie folgt vorgenommen: Die obige Gruppeneinteilung wurde erst dann zugelassen, wenn die jeweilige Visite, an der die Modelle geschätzt wurden, nach diesem Zeitpunkt kam. Das Coaching ging demnach als Subgruppenvariable ein, die sich über die Visiten änderte (von "noch kein Coaching" zu einer der obigen Kategorien).

#### *Adhärenzanalysen*

Die Auswertungen der Therapieadhärenz wurden mit Hilfe einer Programmierung in Python durchgeführt (Version 3.11, 29). Auf Basis der unter Abschnitt 3.7 aufgeführten Daten wurde für alle Patientinnen und Patienten für jeden Tag der Studie die Anzahl der verschriebenen und die Anzahl der durchgeführten Inhalationen pro Medikamentengruppe berechnet. Die gesamte tägliche Therapieadhärenz ergab sich dabei aus dem Verhältnis der durchgeführten zu den verschriebenen Inhalationen. Für die medikamentenspezifische Adhärenz wurden jeweils nur die Inhalationen der entsprechenden Medikamentengruppe berücksichtigt. Zusätzliche Inhalationen führten nicht zu einer Adhärenz größer als 100 %.

Aus den täglichen Therapieadhärenzwerten wurden durch Mittelwertbildung die wöchentlichen Therapieadhärenzen berechnet. Die Adhärenzberechnung wurde vier Wochen vor  $t_2$  begonnen und nachfolgend bis  $t_5$  wochenweise berechnet. Woche 0 ist die erste Woche nach  $t_2$ .

Für die Auswertung und insbesondere die Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Therapieadhärenz und klinischen Werten wurde die Therapieadhärenz jeder Patientin bzw. jedes Patienten für die vier Wochen vor Interventionsbeginn, für die Zeiträume zwischen den Visiten und für den gesamten Zeitraum zwischen  $t_2$  und Studienende aus den jeweiligen täglichen Adhärenzwerten durch Berechnung des Durchschnittwertes bestimmt.

Für Zeiträume, in denen mit den Studiengeräten keine Inhalationen durchgeführt werden konnten, z. B. weil die Patientinnen und Patienten ohne ihr Gerät im Krankenhaus waren oder das Gerät nicht funktionsfähig war, wurde keine Therapieadhärenz berechnet.

Zusätzlich wurde auch eine Therapieadhärenz berechnet, die sich nicht auf den vom Arzt bzw. der Ärztin verschriebenen Therapieplan, sondern auf den von der Patientin oder vom Patienten selbst in der App eingetragenen Therapieplan bezog, um den Unterschied zwischen diesen beiden Therapieplänen zu quantifizieren.

#### **2.11.1.4 Sensitivitätsanalyse**

Aufgrund der Streichung des Einschlusskriteriums „FEV1 < 90 %“ sowie „Mindestens eine pulmonale Exazerbation in den letzten 356 Tagen vor Einschluss“ im Verlaufe der Studie erfolgten im Rahmen der Evaluation Sensitivitätsanalysen, stratifiziert nach diesen beiden Kriterien. Im Rahmen der deskriptiven und inferenzstatistischen Analyse erfolgte eine Auswertung der Daten nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip. Um die Sensitivität dieser Ergebnisse zu überprüfen, wurden für den primären Endpunkt zudem Analysen nach dem Per-Protocol-Prinzip durchgeführt. Der Per-Protocol (PP)-Datensatz umfasste alle Teilnehmenden, die die Studie wie im Studienprotokoll vorgesehen, durchgeführt haben.

#### **2.11.1.5 Gesundheitsökonomische Evaluation**

Für die gesundheitsökonomische Evaluation wurden Primärdaten über den eCRF erhoben. Im Rahmen einer Kosten-Kosten-Analyse (31) zwischen der IG und der KG wurden zunächst die Kosten der CF-assoziierten Gesundheitsleistungen für die Interventionsphase ermittelt. Die Inanspruchnahme der CF-assoziierten Gesundheitsleistungen, für die Kosten ermittelt werden konnten, wurde zu den Zeitpunkten t3, t4 und t5 ausgewertet. Diese bilden durch die rückblickende Befragungsweise die gesamte Interventionsphase von t2 bis t5 ab (t3: t2 - t3; t4: t3 - t4, t5: t4 - t5). Um die Kosten zu ermitteln, erfolgte die monetäre Bewertung der Gesundheitsleistungen anhand von standardisierten Bewertungssätzen aus gesellschaftlicher Perspektive (32), deren Werte auf das Jahr 2021 fortgeschrieben wurden. Die Bepreisung der Arzneimittel erfolgte anhand des Apothekenverkaufspreises gem. LAUER-TAXE® (Stand Juni 2021). Eine Übersicht der monetär bewerteten Gesundheitsleistungen, die im eCRF abgefragt wurden, findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der im eCRF erhobenen und monetär bewerteten Gesundheitsleistungen

Versorgungsbereich	Kalkulationseinheit	Bewertungssatz
<b>Direkte Kosten</b>		
Krankenhaus (Hospitalisierung)	Krankenhaustag	Durchschnittlicher Tagessatz
Ambulante Visiten	Arztkontakt	Durchschnittlicher Kontaktwert für fachärztliche Internisten
Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotika oral</li> <li>• Antibiotika intravenös</li> <li>• CFTR-Modulatoren</li> <li>• Inhalativ Arzneimittel</li> <li>• Sonstige/weitere Arzneimittel</li> </ul>	defined daily doses (DDD) oder Dosierungsempfehlung	Hochgerechnete Tageskosten
Hilfsmittel	Versicherter mit mind. einer Verordnung pro Jahr	Jahrespauschale für Hilfsmittel-Produktgruppe
<b>Indirekte Kosten</b>		
Arbeitsunfähigkeit	Fehltag	Tageslohn auf Basis durchschnittlicher Arbeitskosten
Fahrkosten	Direkte Kostenabfrage e-CRF	Direkte Kostenabfrage eCRF

Die Interventionskosten (nicht in der Tabelle abgebildet) wurden auf der Grundlage der im Projekt kalkulierten gesundheitlichen Versorgungsleistungen pro Patientin und Patient ermittelt und zum Ende der Studie zu den kumulierten Gesamtkosten (t2 - t5) hinzugerechnet. Zu den Komponenten der Interventionskosten zählen die Kosten für das eFlow®rapid + Inhalationssystem (alle in der IG; im Gegensatz dazu bei der KG der eTrack-Controller plus Hub), die Kosten für das mySpiroSense Heimspirometer (alle in der IG), die Personalkosten für die Besprechung der Adhärenzdaten (alle in der IG), und die nach Bedarf angefallenen, variablen Kosten des Telefoncoachings sowie der Videosprechstunde.

Zusätzlich wurde eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analyse (engl. cost-effectiveness-Analysis) durchgeführt. Durch eine Kosten-Effektivitäts-Analyse können die ökonomischen Dimensionen einer Intervention verdeutlicht werden. In dieser Analyse erfolgte die Gegen-

überstellung von definierten medizinischen Erfolgsgrößen und den ermittelten Krankheitskosten:

$$ICER = \frac{\text{Durchschnittliche Gesamtkosten der IG} - \text{Durchschnittliche Gesamtkosten der KG}}{\text{Median der Zeit bis zur Exazerbation der IG} - \text{Median der Zeit bis Exazerbation KG}}$$

Bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse wurde der primäre Outcome-Parameter „Zeit bis zur Exazerbation“ als Effektparameter gewählt und den Gesamtkosten gegenübergestellt. Es wurde zudem ein nicht-parametrisches Bootstrapping mit 5.000 Wiederholungen durchgeführt (probabilistische Sensitivitätsanalyse), um der Unsicherheit bezüglich des Schätzwertes des ICER (incremental cost-effectiveness ratio) adäquat zu begegnen.

#### **2.11.1.6 Auswertung der Fragebögen zu den Erwartungen an das Programm**

Das Datenmaterial der Patientenfragebögen wurde bezüglich der Forschungsfragen kodiert und in Kategorien unterteilt. Dieses Vorgehen ermöglichte eine anschauliche Aufbereitung der Daten sowie, aufgrund der stark regelgeleiteten und systematischen Vorgehensweise, eine intersubjektive Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse (33). Die Auswertung und Darstellung der offenen Antworten aus den Fragebögen erfolgten, wenn die entsprechenden Fragen von  $\geq 20,0\%$  der Teilnehmenden der Gesamtstichprobe beantwortet wurden. War dies der Fall, wurden die offenen Fragen ebenfalls mittels Kategorienbildung und Angabe deskriptiver Häufigkeiten analysiert. Dabei wurden Aussagen, die mehrere Aspekte zur Beantwortung der Frage enthielten, auf die jeweils passende Kategorie aufgeteilt. Die Ergebnisse enthalten demnach Prozentwerte über 100 %.

#### **2.11.2 Qualitative Datenauswertung**

Die qualitativ erhobenen Daten aus den Einzelinterviews und aus der Fokusgruppe wurden verbatim transkribiert und nach vorher festgelegten Kriterien inhaltsanalytisch unter Einsatz des qualitativen Datenanalyseprogramms MAXQDA ausgewertet (34). Das Analyseverfahren erfolgte auf Basis der strukturierenden qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring (33), die wie folgt gegliedert ist: Zunächst wurde die spezifische Auswertungsperspektive unter Berücksichtigung der Forschungsfragen und des Erkenntnisinteresses festgelegt. In einem weiteren Schritt wurde das Datenmaterial entsprechend fixiert, die Analyseeinheit bestimmt und ein ex ante Kategoriensystem gebildet. Das Kategoriensystem baute maßgeblich auf den in den theoretischen Vorüberlegungen konzipierten Untersuchungsvariablen sowie den Hypothesen auf. Darauf folgte die Extraktion bzw. Erzeugung eines thematisch geordneten Informationskonglomerats: Das ex ante gebildete Kategoriensystem leitete diesen Verfahrensschritt zwar an, blieb zugleich jedoch offen für Anpassungen. Dementsprechend konnten die Dimensionen existierender Kategorien verändert und neue Kategorien konstruiert werden, wenn sich bestimmte Sachverhalte aus dem Datenmaterial nicht auf das bestehende Kategoriensystem anwenden ließen. Schließlich wurden die Daten hinsichtlich ihres Informationsgehalts aufbereitet, bedeutungsgleiche Informationen zusammengefasst und fallübergreifend ausgewertet.

Die Leitfäden und das Kategoriensystem finden sich in der Anlage 5.

### 2.11.3 Qualitätssicherung

Durch die ausführliche Patientenschulung bezüglich der Handhabung der CF-Therapiemanagement-App sowie der Durchführung der Heimspirometrie und durch Definition einer Standardvorgehensweise (SOP) zur Spirometrie in den Studienzentren, wurde die Qualität der erhobenen medizinischen Daten gesichert.

Es wurde zudem ein Datenschutzkonzept erstellt, das u. a. die Datenflüsse im Projekt dokumentiert. Dieses Datenschutzkonzept wurde mit den Datenschutzbeauftragten der Konsortialpartner abgestimmt und war Bestandteil der Ethikanträge.

Das Studienprotokoll bzw. Evaluationskonzept wurde unter Berücksichtigung der ethischen und wissenschaftlichen Prinzipien, die vom G-BA für die Erstellung von Anträgen benannt sind, erstellt:

- Deklaration von Helsinki (World Medical Association),
- ICH-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP), für Deutschland verbindlich umgesetzt durch die GCP-Verordnung, 2004 (35),
- Memorandum zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis (36),
- Richtlinien des CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) in Zusammenarbeit mit der WHO (World Health Organization): "International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects" (37),
- CONSORT Statement (Consolidated Statement of Reporting Trials) (38),
- STROBE Statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (39),
- Leitfaden des Medical Research Council (MRC): „Developing and evaluating complex interventions - new guidance“ (40),
- Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen (41),
- Memorandum III „Methoden für die Versorgungsforschung“ des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung e.V. (42),
- Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) (43, 44),
- Standards der Deutschen Gesellschaft für Evaluation e.V. (45),
- Rechtliche Rahmenbedingungen für die Verarbeitung personenbezogener Patientendaten, die sich insbesondere aus den Vorschriften des BDSG, des Sozialgesetzbuches (SGB) V und SGB X ergeben (46).

### 3 Ergebnisse der Evaluation

#### 3.1 Beschreibung der Studienpopulation

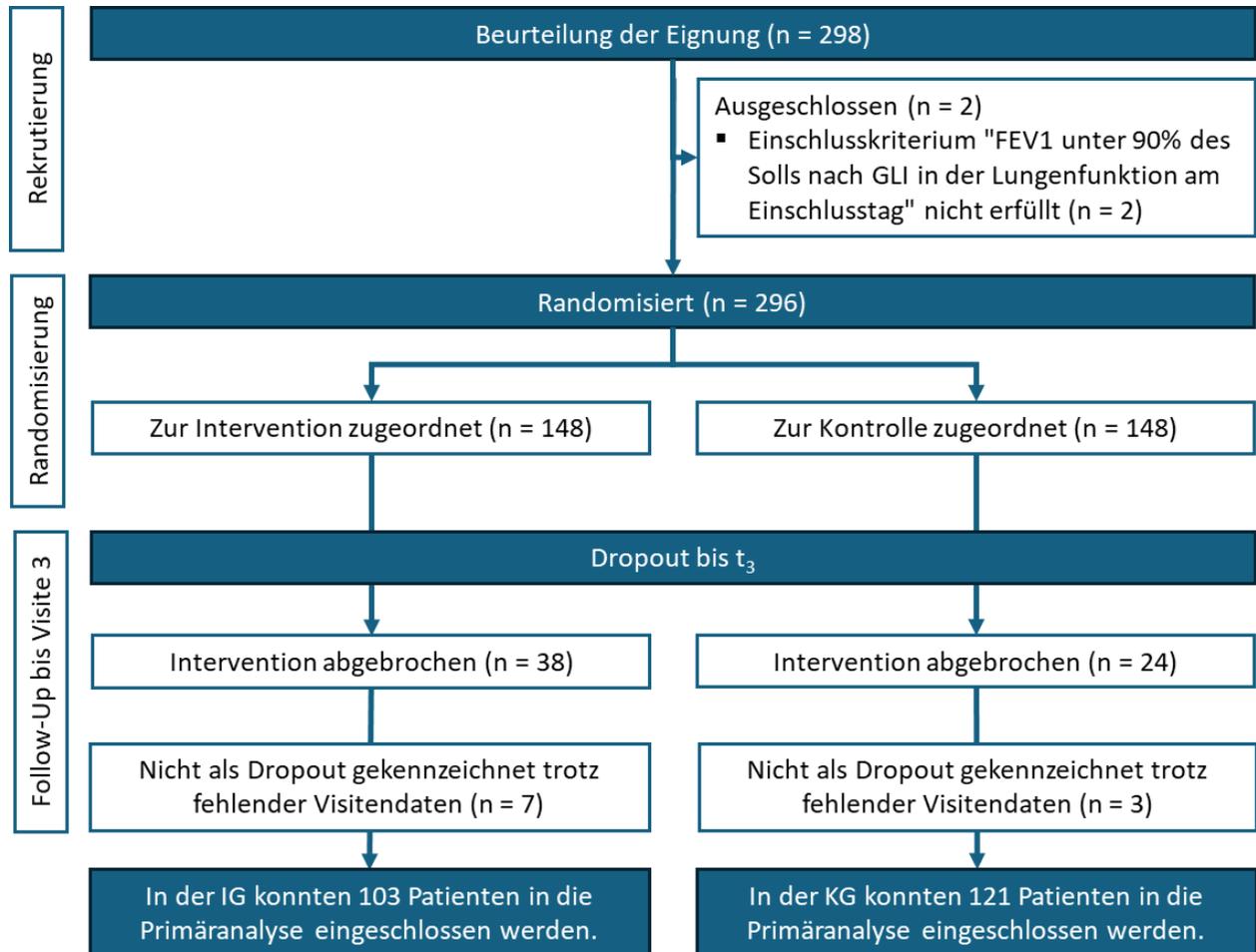


Abbildung 2: Consort Flow Chart

Für die Studie conneCT CF wurden zu  $t_0$  296 Patientinnen und Patienten rekrutiert. Jeweils 148 Patientinnen und Patienten wurden in die IG und in die KG randomisiert. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 31,34 Jahre (SD = 10,84) alt. Das arithmetische Mittel des BMI lag mit 21,99 (SD = 3,20) im Normalbereich. Weiterhin waren 45,9 % der Teilnehmenden männlich und 54,1 % weiblich. Eine anerkannte Behinderung gaben 79,4 % der Teilnehmenden an.

Zu Beginn der Studie hatten 88,9 % der Teilnehmenden einen FEV1-Wert von über 40 % vom Soll, wobei der Mittelwert der Lungenfunktion in % des Solls bei 70,19 % (SD = 24,69) lag und der FEV1 in Litern bei 2,62 Litern (SD = 1,02). Im Durchschnitt hatten die Teilnehmenden 0,91 (SD = 1,13) CF-assoziierte Hospitalisierungen in den letzten zwölf Monaten vor Studieneinschluss, wobei die erste dieser Hospitalisierungen im Schnitt 5,21 (SD = 7,77) Tage dauerte. Die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen in den zwölf Monaten vor Studieneinschluss betrug 1,13 (SD = 0,98). Die Scores der EQ-5D- und EQ-5D-Y-Fragebögen lagen im Mittel bei 0,94 (SD = 0,09) und ließen auf eine hohe Lebensqualität der

Teilnehmenden schließen. Der BDI-Score lag im Mittel bei 1,21 (SD = 2,44), was als „keine Depression“ klassifiziert wird. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz lag bei 81,76 % der Teilnehmenden vor. Eine Modulatortherapie erhielten in IG und KG je 126 Personen. Bezüglich der Adhärenz zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen. Diese war mit 58,92 % (SD = 31,61) in der IG signifikant höher als in der KG (43,40 %; SD = 34,51). Bei den Differenzen in der Adhärenz zwischen der IG und der KG zur Baseline (t2) ist wichtig zu erwähnen, dass die Patientinnen und Patienten in der IG bereits zum Start der Adhärenzaufzeichnung mit der CF-Therapiemanagement-App ausgestattet wurden, was einen vermuteten, positiven Einfluss auf die Adhärenzwerte innerhalb der IG zu t2 hatte, wodurch sich diese Werte bereits zur Baseline unterschieden. Alle anderen betrachteten Baseline-Charakteristika der Studienpopulation wiesen anhand der verwendeten Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Randomisierungsgruppen auf (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika

	Interventionsgruppe (N = 148)	Kontrollgruppe (N = 148)	Overall (N = 296)	Gruppenunterschiede
<b>Alter</b>				
Mittelwert (SD)	30,69 (10,80)	31,97 (10,88)	31,34 (10,84)	p = 0,242 [-4,00; 1,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	30,00 [12,00; 59,00]	31,00 [12,00; 68,00]	30,00 [12,00; 68,00]	
Fehlende Werte	5 (3,38 %)	4 (2,70 %)	9 (3,04 %)	
<b>Alter in Gruppen</b>				
12-17 Jahre alt	11 (7,43 %)	12 (8,11 %)	23 (7,77 %)	p = 1,000 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
18 Jahre oder älter	137 (92,57 %)	136 (91,89 %)	273 (92,23 %)	
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	68 (45,95 %)	68 (45,95 %)	136 (45,95 %)	p = 1,000 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Weiblich	80 (54,05 %)	80 (54,05 %)	160 (54,05 %)	
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
<b>BMI</b>				
Mittelwert (SD)	22,10 (3,30)	21,88 (3,12)	21,99 (3,20)	p = 0,406 [-0,40; 1,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	21,85 [10,70; 35,00]	21,30 [15,50; 34,60]	21,70 [10,70; 35,00]	
Fehlende Werte	8 (5,41 %)	3 (2,03 %)	11 (3,72 %)	
<b>Anerkannte Behinderung</b>				
Ja	119 (80,41 %)	116 (78,48 %)	235 (79,39 %)	p = 0,666 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	24 (16,22 %)	28 (18,92 %)	52 (17,57 %)	
Fehlende Werte	5 (3,48 %)	4 (2,70 %)	9 (3,04 %)	
<b>Migrationshintergrund</b>				
Ja	12 (8,11 %)	16 (10,81 %)	28 (9,46 %)	
Nein	131 (88,51 %)	128 (86,49 %)	259 (87,50 %)	

conneCT CF (01NVF19008)

Fehlende Werte	5 (3,38 %)	4 (2,70 %)	9 (3,04 %)	p = 0,564 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
FEV1				
FEV1 ≥ 40%	132 (89,19 %)	131 (88,51 %)	263 (88,85 %)	p = 1,000 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
FEV1 < 40%	16 (10,81 %)	17 (11,49 %)	33 (11,15 %)	
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Modulatortherapie				
Ja	126 (85,14 %)	126 (85,14 %)	252 (85,14 %)	p = 1,000 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	22 (14,86 %)	22 (14,86 %)	44 (14,86 %)	
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Anzahl CF-assoziiertes Hospitalisierungen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss				
Mittelwert (SD)	0,96 (1,17)	0,85 (1,08)	0,91 (1,13)	p = 0,471 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	1,00 [0,00; 6,00]	0,50 [0,00; 5,00]	1,00 [0,00; 6,00]	
Fehlende Werte	5 (3,38 %)	4 (2,70 %)	9 (3,04 %)	
Dauer der ersten CF-assoziiertes Hospitalisierung in Tagen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss				
Mittelwert (SD)	4,83 (5,41)	5,64 (9,80)	5,21 (7,77)	p = 0,894 [-1,00; 1,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	4,00 [0,00; 35,00]	4,00 [0,00; 63,00]	4,00 [0,00; 63,00]	
Fehlende Werte	67 (45,27 %)	76 (51,35 %)	143 (48,31 %)	
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss				
Mittelwert (SD)	1,14 (1,02)	1,12 (0,94)	1,13 (0,98)	p = 0,967 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	1,00 [0,00; 6,00]	1,00 [0,00; 4,00]	1,00 [0,00; 6,00]	
Fehlende Werte	28 (18,92 %)	26 (17,57 %)	54 (18,24 %)	
Lungenfunktion (FEV1 in Liter)				
Mittelwert (SD)	2,57 (0,98)	2,66 (1,05)	2,62 (1,02)	p = 0,613 [-0,30; 0,19] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	2,54 [0,78; 5,78]	2,61 [0,63; 6,44]	2,58 [0,63; 6,44]	
Fehlende Werte	9 (6,08 %)	8 (5,41 %)	17 (5,74 %)	
Lungenfunktion (% des Solls)				
Mittelwert (SD)	69,15 (24,48)	71,24 (24,93)	70,19 (24,69)	p = 0,448 [-8,00; 4,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	68,00 [24,00; 129,00]	70,00 [21,00; 140,00]	69,00 [21,00; 140,00]	
Fehlende Werte	9 (6,08 %)	9 (6,08 %)	18 (6,08 %)	
EQ-5D-Score				
Mittelwert (SD)	0,94 (0,09)	0,94 (0,09)	0,94 (0,09)	p = 0,788 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	0,97 [0,54; 1,00]	0,97 [0,55; 1,00]	0,97 [0,54; 1,00]	
Fehlende Werte	13 (8,78 %)	10 (6,76 %)	23 (7,77 %)	
EQ-5D-Y-Score				
Mittelwert (SD)	0,96 (0,06)	0,91 (0,11)	0,94 (0,08)	p = 0,386

Median [Min; Max]	1,00 [0,84; 1,00]	0,94 [0,74; 1,00]	1,00 [0,74; 1,00]	[-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U- Test)
Fehlende Werte	139 (93,92 %)	142 (95,95 %)	281 (94,93 %)	
BDI-Score				
Mittelwert (SD)	1,40 (2,78)	1,03 (2,04)	1,21 (2,44)	p = 0,305 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U- Test)
Median [Min; Max]	0,00 [0,00; 20,00]	0,00 [0,00; 13,00]	0,00 [0,00; 20,00]	
Fehlende Werte	9 (6,08 %)	6 (4,05 %)	15 (5,07 %)	
Adhärenz				
Mittelwert (SD)	58,92 (31,61)	43,40 (34,51)	50,82 (33,98)	p < 0,001 [5,36; 27,42] (Mann-Whitney-U- Test)
Median [Min; Max]	64,29 [0,00; 100,00]	39,29 [0,00; 100,00]	50,45 [0,00; 100,00]	
Fehlende Werte	41 (27,70 %)	31 (20,95 %)	72 (24,32 %)	
Exokrine Pankreasinsuffizienz				
Ja	121 (81,76 %)	121 (81,76 %)	242 (81,76 %)	p = 0,804 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	21 (14,19 %)	24 (16,22 %)	45 (15,20 %)	
Fehlende Werte	6 (4,05 %)	3 (2,03 %)	9 (3,04 %)	
Ivacaftor (Kalydeco)				
Ja	97 (65,54 %)	104 (70,27 %)	201 (67,91 %)	p = 0,914 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	34 (22,97 %)	34 (22,97 %)	68 (22,97 %)	
Fehlende Werte	17 (11,49 %)	10 (6,76 %)	27 (9,12 %)	
Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi)				
Ja	1 (0,68 %)	1 (0,68 %)	2 (0,68 %)	p = 1,000 (Fisher-Exact-Test)
Nein	115 (77,70 %)	113 (76,35 %)	228 (77,03 %)	
Fehlende Werte	32 (21,62 %)	34 (22,97 %)	66 (22,30 %)	
Ivacaftor/Tezacaftor (Symkevi)				
Ja	1 (0,68 %)	2 (1,35 %)	3 (1,01 %)	p = 1,000 (Fisher-Exact-Test)
Nein	114 (77,03 %)	113 (76,35 %)	227 (76,69 %)	
Fehlende Werte	33 (22,30 %)	33 (22,30 %)	66 (22,30 %)	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio)				
Ja	115 (77,70 %)	112 (75,68 %)	227 (76,69 %)	p = 0,573 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	23 (15,54 %)	28 (18,92 %)	51 (17,23 %)	
Fehlende Werte	10 (6,76 %)	8 (5,41 %)	18 (6,08 %)	
Erwerbstätigkeit				
Hausfrau/-mann oder Betreuende Person	1 (0,68 %)	1 (0,68 %)	2 (0,68 %)	p = 0,571 (Fisher-Exact-Test)
Arbeitslos/- suchend	3 (2,03 %)	8 (5,41 %)	11 (3,72 %)	
Dauerhaft erwerbsunfähig	14 (9,46 %)	14 (9,46 %)	28 (9,46 %)	
Teilzeit erwerbstätig	18 (12,16 %)	21 (14,19 %)	39 (13,18 %)	

Vollzeit erwerbstätig	50 (33,78 %)	54 (36,49 %)	104 (35,14 %)	
Geringfügig erwerbstätig	17 (11,49 %)	7 (4,73 %)	24 (8,11 %)	
In (Vor-)Ruhestand	7 (4,73 %)	6 (4,05 %)	13 (4,39 %)	
Elternzeit	1 (0,68 %)	2 (1,35 %)	3 (1,01 %)	
In Ausbildung/ Studium/ Fortbildung	25 (16,89 %)	23 (15,54 %)	48 (16,22 %)	
Nicht erwerbstätig aus sonstigen Gründen	7 (4,73 %)	8 (5,41 %)	15 (5,07 %)	
Fehlende Werte	5 (3,38 %)	4 (2,70 %)	9 (3,04 %)	
Berufsunfähigkeit				
Ja	19 (12,84 %)	24 (16,22 %)	43 (14,53 %)	p = 0,524 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	124 (83,78 %)	120 (81,08 %)	244 (82,43 %)	
Fehlende Werte	5 (3,38 %)	4 (2,70 %)	9 (3,04 %)	

Nach Studienende wurden 88 Studienabbrüche dokumentiert, was einer Dropout-Rate von 29,73 % entspricht. Es lagen insgesamt 59 Abbruchgründe vor, wovon ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Markierung als vorzeitige Studienabbrecher in die Analyse der Abbruchgründe einbezogen wurden (n = 56).

Da vereinzelt mehr als ein Abbruchgrund genannt wurde (n = 5), konnte ein Dropout-Patient mehrfach in die Auswertung eingehen. Im Folgenden wird deshalb von Nennungen gesprochen. Die Abbruchgründe waren vielfältig und wurden in 15 Kategorien eingeteilt. Abbildung 3 veranschaulicht die Verteilung der Abbruchgründe in den beiden Randomisierungsgruppen. Die Kategorie „Sonstiges“ umfasste die Nennungen „privat versichert“ und „Lungentransplantation“.

In der IG waren fehlende Zeit bzw. ein zu hoher Aufwand für die Studienteilnahme der am häufigsten genannte Abbruchgrund (29,73 % der IG-Teilnehmenden, die einen Abbruchgrund angaben, n = 37). In der KG dagegen brachen Teilnehmende die Studie am häufigsten aufgrund eines Umzugs bzw. Behandlungszentrumswechsels ab (29,17 %, n = 24). Drei Personen sind im Studienverlauf verstorben. Zwei der Todesfälle waren CF-bedingt. Von 32 Personen wurde kein konkreter Abbruchgrund angegeben.

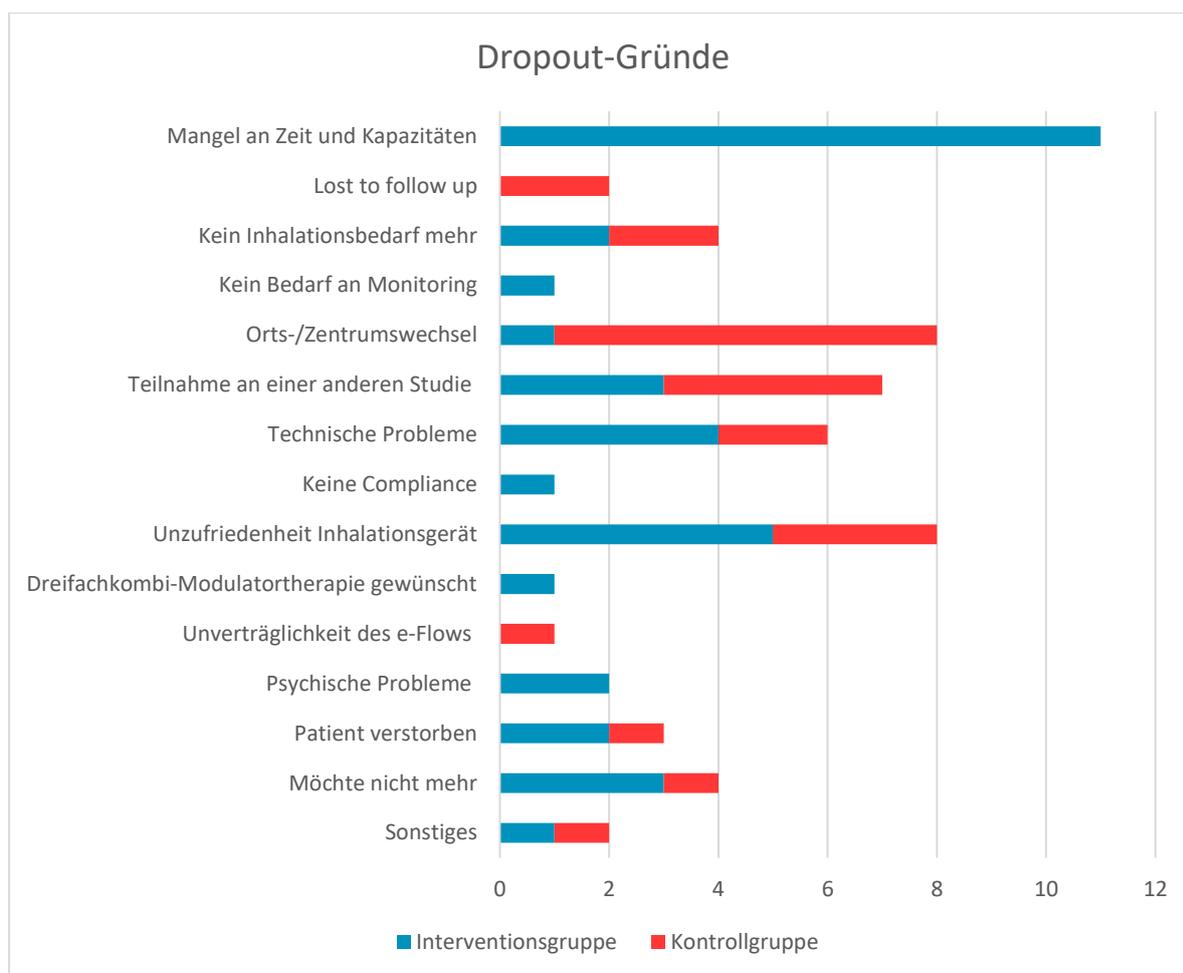


Abbildung 3: Nennung der Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch (n=61)

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Studienpopulation aufgeteilt nach Nichtabbrechern und Dropout-Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, hatten einen signifikant höheren BMI ( $p = 0,040$ ) sowie eine signifikant höhere Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen in den zwölf Monaten vor Studieneinschluss ( $p = 0,010$ ).

Tabelle 4: Baseline-Werte der Dropouts

	Full Cases (N = 208)	Dropouts (N = 88)	Overall (N = 296)	Gruppenunterschiede
<b>Alter</b>				
Mittelwert (SD)	31,62 (11,0)	30,64 (10,46)	31,33 (10,84)	p = 0,512 [-4,00; 2,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	30,00 [12,00; 68,00]	30,00 [12,00; 59,00]	30,00 [12,00; 68,00]	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	
<b>Alter in Gruppen</b>				
12-17 Jahre alt	16 (7,69 %)	7 (7,95 %)	23 (7,77 %)	

18 Jahre oder älter	192 (92,31 %)	81 (92,05 %)	273 (92,23 %)	p = 1,000 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	100 (48,08 %)	36 (40,91 %)	136 (45,95 %)	p = 0,316 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Weiblich	108 (51,92 %)	52 (59,09 %)	160 (54,05 %)	
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
<b>BMI</b>				
Mittelwert (SD)	22,28 (3,33)	21,27 (2,75)	21,99 (3,20)	p = 0,040 [-0,00; -0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	22,00 [15,20; 35,00]	21,15 [10,70; 27,70]	21,70 [10,70; 35,00]	
Fehlende Werte	5 (2,40 %)	6 (6,82 %)	11 (3,72 %)	
<b>Anerkannte Behinderung</b>				
Ja	169 (81,25 %)	66 (75,00 %)	235 (79,39 %)	p = 0,621 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	35 (16,83 %)	17 (19,32 %)	52 (17,57 %)	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	
<b>Migrationshintergrund</b>				
Ja	20 (9,62 %)	8 (9,09 %)	28 (9,46 %)	p = 1,000 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	184 (88,46 %)	75 (85,23 %)	259 (87,50 %)	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	
<b>FEV1</b>				
FEV1 ≥ 40%	187 (89,90 %)	76 (86,36 %)	263 (88,95 %)	p = 0,495 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
FEV1 < 40%	21 (10,10 %)	12 (13,64 %)	33 (11,15 %)	
Fehlende Werte	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
<b>Modulatortherapie</b>				
Ja	179 (86,06 %)	73 (82,95 %)	252 (85,14 %)	p = 0,612 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	29 (13,94 %)	15 (17,05 %)	44 (14,86 %)	
Fehlende Werte	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
<b>Anzahl CF-assoziierten Hospitalisierungen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss</b>				
Mittelwert (SD)	1,01 (1,17)	0,65 (0,97)	0,91 (1,13)	p = 0,010 [-0,00; -0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	1,00 [0,00; 6,00]	0,00 [0,00; 5,00]	1,00 [0,00; 6,00]	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	
<b>Dauer der ersten CF-assoziierten Hospitalisierung in Tagen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss</b>				

Mittelwert (SD)	5,09 (7,19)	5,64 (9,73)	5,21 (7,77)	p = 0,903 [-1,00; 1,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	4,00 [0,00; 63,00]	4,00 [0,00; 55,00]	4,00 [0,00; 63,00]	
Fehlende Werte	88 (42,31 %)	55 (62,50 %)	143 (48,31 %)	
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss				
Mittelwert (SD)	1,12 (1,06)	1,16 (0,78)	1,13 (0,98)	p = 0,198 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	1,00 [0,00; 6,00]	1,00 [0,00; 4,00]	1,00 [0,00; 6,00]	
Fehlende Werte	39 (18,75 %)	15 (17,05 %)	54 (18,24 %)	
Lungenfunktion (FEV1 in Liter)				
Mittelwert (SD)	2,66 (1,01)	2,50 (1,05)	2,62 (1,02)	p = 0,205 [-0,44; 0,10] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	2,63 [0,63; 6,44]	2,41 [0,78; 5,52]	2,58 [0,63; 6,44]	
Fehlende Werte	10 (4,81 %)	7 (7,95 %)	17 (5,74 %)	
Lungenfunktion (% des Solls)				
Mittelwert (SD)	71,63 (24,92)	66,64 (23,89)	70,19 (24,69)	p = 0,120 [-12,00; 1,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	71,50 [21,00; 140,00]	65,00 [21,00; 129,00]	69,00 [21,00; 140,00]	
Fehlende Werte	10 (4,81 %)	8 (9,09 %)	18 (6,08 %)	
EQ-5D-Score				
Mittelwert (SD)	0,94 (0,08)	0,93 (0,11)	0,94 (0,09)	p = 0,782 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	0,96 [0,57; 1,00]	0,97 [0,54; 1,00]	0,97 [0,54; 1,00]	
Fehlende Werte	14 (6,73 %)	9 (10,23 %)	23 (7,77 %)	
EQ-5D-Y-Score				
Mittelwert (SD)	0,93 (0,09)	0,96 (0,08)	0,94 (0,09)	p = 0,658 [-0,03; 0,13] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	1,00 [0,74; 1,00]	1,00 [0,84; 1,00]	1,00 [0,74; 1,00]	
Fehlende Werte	197 (94,71 %)	84 (95,45 %)	281 (94,93 %)	
BDI-Score				
Mittelwert (SD)	1,13 (2,24)	1,40 (2,89)	1,21 (2,44)	p = 0,558 [-0,00; 0,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	0,00 [0,00; 13,00]	0,00 [0,00; 20,00]	0 [0,00; 20,00]	
Fehlende Werte	7 (3,37 %)	8 (9,09 %)	15 (5,07 %)	
Adhärenz				

Mittelwert (SD)	49,30 (34,00)	57,57 (33,47)	50,82 (33,98)	p = 0,139 [-1,91; 20,00] (Mann-Whitney-U-Test)
Median [Min; Max]	50,00 [0,00, 100,00]	63,49 [0,00; 100,00]	50,45 [0,00; 100,00]	
Fehlende Werte	25 (12,02 %)	47 (53,41 %)	72 (24,32 %)	
<b>Exokrine Pankreasinsuffizienz</b>				
Ja	173 (83,17 %)	69 (78,41 %)	242 (81,76 %)	p = 0,862 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	31 (14,90 %)	14 (15,91 %)	45 (15,20 %)	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	
<b>Ivacaftor (Kalydeco)</b>				
Ja	145 (69,71 %)	56 (63,64 %)	201 (67,91 %)	p = 0,582 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	46 (22,12 %)	22 (25,00 %)	68 (22,97 %)	
Fehlende Werte	17 (8,17 %)	10 (11,36 %)	27 (9,12 %)	
<b>Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi)</b>				
Ja	0 (0,00 %)	2 (2,27 %)	2 (0,68 %)	p = 0,077 (Fisher-Exact-Test)
Nein	166 (79,81 %)	62 (70,45 %)	228 (77,03 %)	
Fehlende Werte	42 (20,19 %)	24 (27,27 %)	66 (22,30 %)	
<b>Ivacaftor/Tezacaftor (Symkevi)</b>				
Ja	2 (0,96 %)	1 (1,14 %)	3 (1,01 %)	p = 1,000 (Fisher-Exact-Test)
Nein	165 (79,33 %)	62 (70,45 %)	227 (76,69 %)	
Fehlende Werte	41 (19,71 %)	25 (28,41 %)	66 (22,30 %)	
<b>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio)</b>				
Ja	164 (78,85 %)	63 (71,59 %)	227 (76,69 %)	p = 0,729 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	35 (16,83 %)	16 (18,18 %)	51 (17,23 %)	
Fehlende Werte	9 (4,33 %)	9 (10,23 %)	18 (6,08 %)	
<b>Erwerbstätigkeit</b>				
Hausfrau/-mann oder Betreuende Person	2 (0,96 %)	0 (0,00 %)	2 (0,68 %)	p = 0,836 (Fisher-Exact-Test)
Arbeitslos/-suchend	8 (3,85 %)	3 (3,41 %)	11 (3,72 %)	
Dauerhaft erwerbsunfähig	17 (8,17 %)	11 (12,50 %)	28 (9,46 %)	
Teilzeit erwerbstätig	31 (14,90 %)	8 (9,09 %)	39 (13,18 %)	
Vollzeit erwerbstätig	73 (35,10 %)	31 (35,23 %)	104 (35,14 %)	

Geringfügig erwerbstätig	19 (9,13 %)	5 (5,68 %)	24 (8,11 %)	
In (Vor-)Ruhestand	8 (3,85 %)	5 (5,68 %)	13 (4,39 %)	
Elternzeit	2 (0,96 %)	1 (1,14 %)	3 (1,01 %)	
In Ausbildung/ Studium/ Fortbildung	33 (15,87 %)	15 (17,05 %)	48 (16,22 %)	
Nicht erwerbstätig aus sonstigen Gründen	11 (5,29 %)	4 (4,55 %)	15 (5,07 %)	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	
<b>Berufsunfähigkeit</b>				
Ja	32 (15,38 %)	11 (12,50 %)	43 (14,53 %)	p = 0,733 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nein	172 (82,69 %)	72 (81,82 %)	244 (82,43 %)	
Fehlende Werte	4 (1,92 %)	5 (5,68 %)	9 (3,04 %)	

Die Zugehörigkeit zur Randomisierungsgruppe wies anhand eines Chi-Quadrat-Test nach Pearson keinen Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch auf ( $p = 0,098$ ).

### 3.2 Analyse der Endpunkte

Die Ergebniswerte im Fließtext (z. B. p-Werte oder Konfidenzintervalle) werden in Anlage 4 aufgeführt.

#### 3.2.1 Analyse des primären Endpunkts "Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation"

H1. Durch die Teilnahme an conneCT CF kann die Zeit bis zum Auftreten der ersten/ einer im Protokoll definierten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 18 Monaten in der IG stärker verlängert werden als in der KG.

##### 3.2.1.1 Primäranalyse

Im Rahmen der Primäranalyse zum primären Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ wurde die ITT-Population berücksichtigt. 224 Patientinnen und Patienten, darunter 103 aus der IG und 121 aus der KG, hatten mindestens an einer Follow-up-Visite (= mindestens t3) teilgenommen und konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Die Baseline-Charakteristika des Analysedatensatzes waren vergleichbar mit der Gesamtstudienpopulation.

Im Studienverlauf hatten 38 Patientinnen und Patienten der IG (37 % der IG) eine erste Exazerbation. Im Vergleich hatten 43 Patientinnen und Patienten der KG (36 % der KG) während des Studienverlaufs eine erste Exazerbation. Dagegen haben insgesamt 143 Patientinnen und Patienten (65 der IG, 78 der KG) die Studie ohne Exazerbation abgeschlossen.

Im Rahmen der unadjustierten Analyse wurden zunächst die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Exazerbation geschätzt (vgl. Abbildung 4). Diese stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Exazerbation im Studienverlauf dar. Zu t2 wurden die Datensätze von 224 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Zu t3 waren 87 % der IG (n = 87) und 88 % der KG (n = 104) ohne Exazerbation. Das bedeutet, dass 13 % der IG (n = 13) und 12 % der KG (n = 14) eine erste Exazerbation zwischen t2 und t3 hatten. Zu t4 waren 76 % der IG (n = 68) und 72 % der KG (n = 80) ohne erste Exazerbation. Zu t5 waren 59 % der IG (n = 34) und 62 % der KG (n = 48) ohne erste Exazerbation. Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation konnte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,743$ ) zwischen der IG und KG festgestellt werden.

Im nächsten Schritt wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, die neben der Randomisierungsgruppe die folgenden Kovariablen berücksichtigte: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. In die Cox-Regressionsanalyse fließen für die ITT-Population nicht 224, sondern 221 Patientinnen und Patienten mit ein, da für die Variable beim Vorliegen von *Pseudomonas aeruginosa* drei fehlende Angaben vorlagen. Da die Berücksichtigung der Adhärenz zu fehlenden Werten führte, wurde die Analyse ohne und mit Adhärenz durchgeführt.

Die Cox-Regressionsanalyse ohne Berücksichtigung der Adhärenz ergab ein Hazard Ratio von 1,09 mit einem Konfidenzintervall von 0,70 bis 1,70 und einem p-Wert von 0,691. Die IG hatte demzufolge ein im Durchschnitt 9 % höheres Risiko, innerhalb der Studiendurchführung eine erste Exazerbation zu erleben, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Mit Adjustierung für die mittlere Adhärenz ergab sich ein 14 % höheres Risiko einer ersten Exazerbation für die IG (HR 1,14, KI [0,70; 1,85]). Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,596$ ).

Die Analyse der Kovariablen Alter, Geschlecht, FEV1-Wert, Einsatz einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz ergab für den FEV1-Wert ein signifikantes Ergebnis. Teilnehmende mit einem FEV1-Wert unter 40 % hatten im Studienverlauf (ohne Adjustierung für die Adhärenz) ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine erste Exazerbation als Personen mit einem FEV1-Wert über oder gleich 40 %. Mit der Adjustierung für die mittlere Adhärenz war das Risiko einer Exazerbation für Patientinnen und Patienten mit einem FEV1-Wert unter 40 % sogar noch höher. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Adhärenz auf die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Eine Erhöhung der Adhärenz führt demnach zu einem signifikant geringeren Risiko um durchschnittlich 9 % für eine erste Exazerbation im betrachteten Zeitraum ( $p = 0,015$ ).

In der IG erhielten 54 % (51 Personen) ein Coaching. Die Patientinnen und Patienten der IG mit Coaching hatten ein geringeres Risiko einer ersten Exazerbation im Vergleich zu Patientinnen und Patienten der IG ohne Coaching, dieser Unterschied war laut Log-Rank-Test jedoch nicht signifikant ( $p = 0,970$ ).

Um den Einfluss von verschiedenen Merkmalen auf den Therapieeffekt zu beurteilen, wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz durchgeführt. Keiner der Interaktionstests wies ein signifikantes Ergebnis auf, sodass keine weitere Betrachtung der Subgruppen erfolgte. Ein Unterschied der Subgruppen auf die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation konnte demnach nicht bestätigt werden.

Insgesamt kann ein Unterschied in der Zeit bis zur ersten Exazerbation zwischen den Behandlungsgruppen nicht bestätigt werden. Es wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für eine erste Exazerbation für Personen mit einem FEV1-Wert von unter 40 % sowie ein signifikant niedrigeres Risiko für Patientinnen und Patienten mit einer höheren Adhärenz festgestellt. Ein Effekt des Coachings konnte nicht bestätigt werden. Es besteht zudem kein Unterschied des Behandlungseffekts entlang von Subgruppen.

### **3.2.1.2 Sensitivitätsanalyse: Per Protocol Analyse**

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ wurde die PP-Population berücksichtigt. Diese Analysepopulation schloss Patientinnen und Patienten aus, die die Studie nicht entsprechend dem Studienprotokoll durchlaufen hatten. 198 Patientinnen und Patienten, darunter 90 aus der IG und 108 aus der KG, konnten in die PP-Analyse eingeschlossen werden.

Im Studienverlauf hatten 36 Patientinnen und Patienten der IG (40 % der IG) eine erste Exazerbation. Im Vergleich hatten 39 Patientinnen und Patienten der KG (36 % der KG) während des Studienverlaufs eine erste Exazerbation.

Im Rahmen der unadjustierten Analyse der PP-Population wurden ebenfalls zunächst die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Exazerbation geschätzt. Diese stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Exazerbation im Studienverlauf dar. Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation konnte auch in dieser Analysepopulation kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,536$ ) zwischen der IG und KG festgestellt werden.

Im nächsten Schritt wurde ebenfalls eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, die neben der Randomisierungsgruppe die folgenden Kovariablen berücksichtigte: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. Da die Berücksichtigung der Adhärenz zu fehlenden Werten führte, wurde die Analyse ohne und mit Adhärenz durchgeführt.

Die Cox-Regressionsanalyse ohne Berücksichtigung der Adhärenz ergab ein Hazard Ratio von 1,15 mit einem Konfidenzintervall von 0,73 bis 1,82 und einem p-Wert von 0,537. Die IG hatte demzufolge im Durchschnitt ein höheres Risiko, innerhalb der Studiendurchführung eine erste Exazerbation zu erleben, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist. Mit Adjustierung für die mittlere Adhärenz ergab sich ein höheres Risiko einer ersten Exazerbation für die IG (HR 1,30, KI [0,79; 2,14]). Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,308$ ).

Die Analyse der Kovariablen Alter, Geschlecht, FEV1-Wert, Einsatz einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz ergab für die Adhärenz ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,004$ ) sowie für den FEV1 in % vom Soll ( $p = 0,029$  bzw.  $p = 0,009$ ). Eine Erhöhung der Adhärenz führte demnach zu einem signifikant geringeren Risiko für eine erste Exazerbation im betrachteten Zeitraum. Diejenigen mit einem FEV1 in % vom Soll unter 40 % hatten ein über 2-faches Risiko, eine erste Exazerbation zu erleiden.

Der Log-Rank-Test hinsichtlich eines Unterschiedes in der Zeit bis zur ersten Exazerbation zwischen Patientinnen und Patienten der IG mit und ohne Coaching wies kein signifikantes Ergebnis auf ( $p = 0,961$ ).

Um den Einfluss von verschiedenen Merkmalen auf den Therapieeffekt zu beurteilen, wurden auch in dieser Analysepopulation Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz durchgeführt. Keiner der Interaktionstests wies ein signifikantes Ergebnis auf, sodass keine weitere Betrachtung der Subgruppen erfolgte.

### 3.2.2 Analyse des primären Endpunkts "Zeit bis zum Auftreten einer Exazerbation"

H3. Durch die Teilnahme an conneCT CF verlängert sich der Zeitraum bis zum Auftreten einer im Protokoll definierten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 18 Monaten in der IG stärker als in der KG.

Im Rahmen der Primäranalyse zum primären Endpunkt „Zeit bis zur Exazerbation“ wurde die ITT-Population berücksichtigt. Zusätzlich zu den Zeiten bis zur ersten Exazerbation wurden auch die Zeiten bis zu allen weiteren Exazerbationen betrachtet. Die im Evaluationskonzept enthaltene Hypothese 3 „conneCT CF verlängert den Zeitraum zwischen im Protokoll definierten pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 18 Monaten in der IG im Vergleich zu der KG“ wurde somit analysiert.

Für die 103 Patientinnen und Patienten der IG wurden insgesamt 58 Exazerbationen beobachtet (0,56 Exazerbationen pro Person). Dabei zeigten elf Personen (11 %) mehr als eine Exazerbation. Für die 121 Personen der KG wurden 67 Exazerbationen festgehalten (0,55 Exazerbationen pro Person), wobei 14 Personen (12 %) mehr als eine Exazerbation zeigten.

Es wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, die neben der Zeit bis zur Exazerbation die folgenden Kovariablen berücksichtigte: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. In die Cox-Regressionsanalyse flossen für die ITT-Population ebenfalls nicht 224, sondern 221 Patientinnen und Patienten mit ein, da für die Variable beim Vorliegen von *Pseudomonas aeruginosa* drei fehlende Angaben vorlagen. Da die Berücksichtigung der Adhärenz zu fehlenden Werten führte, wurde die Analyse ohne und mit Adhärenz durchgeführt.

Die Cox-Regressionsanalyse ohne Berücksichtigung der Adhärenz ergab ein Hazard Ratio von 1,19 mit einem Konfidenzintervall von 0,66 bis 2,17 und einem p-Wert von 0,559. Die IG hatte demzufolge im Durchschnitt ein 19% höheres Risiko, innerhalb der Studiendurchführung eine

Exazerbation zu erleben, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Mit Adjustierung für die mittlere Adhärenz ergab sich ein durchschnittlich 22% höheres Risiko einer Exazerbation für die IG (HR 1,22, KI [0,63; 2,37]). Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant. Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,550$ ).

Die Analyse der Kovariablen Alter, Geschlecht, FEV1-Wert, Einsatz einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz ergab für den FEV1-Wert ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,026$  bzw.  $0,021$ ). Teilnehmende mit einem FEV1-Wert unter 40 % hatten im Studienverlauf (ohne Adjustierung für die Adhärenz) ein fast dreifach so hohes Risiko (HR = 2,89) für eine Exazerbation als Personen mit einem FEV1-Wert über oder gleich 40 %. Mit der Adjustierung für die mittlere Adhärenz war das Risiko einer Exazerbation für Patientinnen und Patienten mit einem FEV1-Wert unter 40 % mehr als dreimal so hoch.

Relevante Unterschiede zwischen dem Coaching und der KG konnten nicht bestätigt werden (Log-Rank-Test:  $p = 0,311$ ).

Um den Einfluss von verschiedenen Merkmalen auf den Therapieeffekt zu beurteilen, wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz durchgeführt. Keiner der Interaktionstest wies ein signifikantes Ergebnis auf, sodass keine weitere Betrachtung der Subgruppen erfolgte. Ein Unterschied der Subgruppen auf die Zeit bis zum Auftreten einer Exazerbation konnte demnach nicht bestätigt werden.

### **3.2.2.2 Sensitivitätsanalyse: Per Protocol-Analyse**

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt „Zeit bis zu einer Exazerbation“ wurde die PP-Population berücksichtigt. Diese Analysepopulation schloss Patientinnen und Patienten aus, die die Studie nicht entsprechend dem Studienprotokoll durchlaufen hatten. 198 Patientinnen und Patienten, darunter 90 aus der IG und 108 aus der KG, konnten in die PP-Analyse eingeschlossen werden.

Im Studienverlauf hatten 56 von 90 Patientinnen und Patienten der IG (62 %) eine Exazerbation. Im Vergleich hatten 63 von 108 Patientinnen und Patienten der KG (58 %) während des Studienverlaufs eine erste Exazerbation.

Die Cox-Regressionsanalyse ohne Berücksichtigung der Adhärenz ergab ein Hazard Ratio von 1,32 mit einem  $p$ -Wert von 0,395. Nur die FEV1 zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Zeit bis zu einer Exazerbation ( $p=0.018$ ). In der Subgruppenanalyse zeigte sich keine signifikante Interaktion.

Tabelle 5: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests (PP Analyse)

Subgruppenmerkmal	p-Wert des Interaktionstests
Alter	0,250
Geschlecht	0,263
Modulatortherapie	0,198
FEV1 in % vom Soll	0,240
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,282
Erwerbstätigkeit	0,263
Adhärenz (Mean ab t <sub>2</sub> , gruppiert)	0,370

### 3.2.3 Analyse des sekundären Endpunkts "Anzahl Exazerbationen"

Zum Zeitpunkt t3 hatten von 103 Patientinnen und Patienten in der IG 81 (79 %) keine Exazerbation, 17 (17 %) eine, vier (4 %) zwei und ein Patient (1 %) drei Exazerbationen erlitten. In der KG hatten von 121 Patientinnen und Patienten 102 (84 %) keine, 17 (14 %) eine Exazerbation und zwei (2 %) zwei Exazerbationen. Der p-Wert lässt auf einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen schließen. Auch für den Zeitpunkt t4 mit 90 Personen in der IG und 109 Personen in der KG konnte kein statistisch signifikanter Unterschied auf die Behandlungsgruppen anhand der Anzahl der Exazerbationen bestätigt werden. Für den Zeitpunkt t5 ergibt sich das gleiche Bild.

Im Mittel hatten die Teilnehmenden der IG zu t3 0,27 Exazerbationen, die der KG 0,17 Exazerbationen. Die pulmonalen Exazerbationen pro Jahr entsprechen den Werten zu t4 (ein Jahr Beobachtung). Bis t5 erhöhte sich dieser Wert auf 0,72 in der IG und 0,78 Exazerbationen in der KG. In der IG erlitten Patientinnen und Patienten maximal vier Exazerbationen, wohingegen die Personen in der KG maximal sechs Exazerbationen erlitten.

Tabelle 6: Anzahl an Exazerbationen zu den Erhebungszeitpunkten (deskriptiv)

Visite	Gruppe	N	MW (SD)	Median (IQR)	Min; Max
t <sub>3</sub>	IG	103	0,27 (0,58)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00; 3,00
	KG	121	0,17 (0,42)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00; 2,00
t <sub>4</sub>	IG	90	0,48 (0,86)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00; 3,00
	KG	109	0,49 (0,81)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00; 5,00
t <sub>5</sub>	IG	78	0,72 (1,02)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00; 4,00
	KG	88	0,78 (1,15)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00; 6,00

Es wurde ein gemischtes Poisson-Modell geschätzt, welches die Anzahl an Exazerbationen als Zielgröße beinhaltete. Zur Beurteilung des Therapieeffekts über die Zeit wurde die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholungen wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in das Modell integriert: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. Aus dem Modell wurde die erwartete Anzahl an Exazerbationen extrahiert und zwischen IG und KG verglichen. Zu t<sub>3</sub> betrug die erwartete Anzahl an Exazerbationen in der IG 0,18 und in der KG 0,12. Als Behandlungseffekt wurde der Quotient der erwarteten Anzahlen gebildet und statistisch beurteilt. Der p-Wert dieser Analyse betrug 0,236. Demnach konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu t<sub>3</sub> nicht bestätigt werden. Zwischen t<sub>3</sub> und t<sub>5</sub> erhöhten sich die erwarteten Exazerbationen in beiden Behandlungsgruppen auf 0,46 in der IG und 0,54 in der KG. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen konnte auch zu t<sub>4</sub> und t<sub>5</sub> nicht bestätigt werden.

Unter Betrachtung der Kovariablen Geschlecht, Alter, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, einer chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, der Erwerbstätigkeit und der Adhärenz wurde ein signifikanter Einfluss der Adhärenz auf die erwartete Anzahl an

Exazerbationen beobachtet ( $p=0,019$ ). Personen mit einer erhöhten Adhärenz um 10 Prozentpunkte wiesen im Durchschnitt 11 Prozent weniger Exazerbationen auf.

Ein Effekt des Coachings auf die erwartete Anzahl an Exazerbationen konnte im Rahmen eines Interaktionstests nicht bestätigt werden ( $p=0,570$ ).

Es erfolgten zudem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind Tabelle 7 zu entnehmen. Die Interaktionstests der Subgruppenanalyse führte nicht zu statistisch signifikanten Ergebnissen. Daher erfolgte keine weitere Betrachtung der Subgruppen.

Tabelle 7: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests

Subgruppenmerkmal	p-Wert des Interaktionstests
Alter	0,373
Geschlecht	0,458
Modulatortherapie	0,833
FEV1 in % vom Soll	0,700
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,700
Erwerbstätigkeit	0,161
Adhärenz (Mean ab $t_2$ , gruppiert)	0,671

### 3.2.4 Analyse des sekundären Endpunkts "Rate der prozentualen Adhärenz"

H4. conneCT CF erhöht die Rate der prozentualen Therapietreue in Bezug auf die verordnete Inhalationstherapie, die mittels Vernebler durchgeführt wird, innerhalb von 18 Monaten in der IG gegenüber der KG.

Für die Verifizierung der Hypothese 4 wurde die mittlere Therapieadhärenz der IG mit der mittleren Therapieadhärenz der KG verglichen. Für 203 Patientinnen und Patienten (95 IG, 108 KG) lagen Daten zur Adhärenz vor.

Die Therapieadhärenz war in allen Zeitabschnitten der Studie in der IG signifikant höher als in der KG. Bereits in den mindestens vier Wochen vor  $t_2$ , bevor die eigentliche Intervention begann, war die Therapieadhärenz in der IG mit im Mittel 58% signifikant höher als die der KG

mit im Mittel 45% ( $p < 0,05$ ). In dieser Phase hatten alle Patientinnen und Patienten bereits ein die Therapien aufzeichnendes Inhalationsgerät und die IG zusätzlich bereits die App, die ihnen u.a. die Therapietreue anzeigt und individuelle Erinnerungen für die Medikationen ermöglicht. Im weiteren Verlauf der Studie fielen die Therapieadhärenzen in beiden Gruppen ab t2 bis Studienende leicht ab. Der Unterschied in der mittleren Therapieadhärenz zwischen der IG und der KG im Zeitraum t2 bis Studienende betrug 14 Prozentpunkte ( $p < 0,001$ ). Die verschriebenen durchschnittlichen täglichen Inhalationstherapien und auch die durchschnittlichen Inhalationszeiten waren vergleichbar

Weiterhin wurden Analysen mit der mittleren Adhärenz in Abhängigkeit verschiedener Kovariablen durchgeführt, nach nicht-somatischer Depressionssymptomatik (BDI-FS), Alter und Geschlecht.

Eine bivariate Korrelationsanalyse zwischen dem BDI-FS und der mittleren Adhärenz zeigte zu allen drei Zeitintervallen leicht negative, signifikante Korrelationen (erhöhter BDI-FS-Score führt zu verringerter Adhärenz und umgekehrt). Zusätzlich wurde in einem gemischten Modell der Einfluss des BDI auf die Adhärenz geschätzt mit Berücksichtigung der Messwiederholungen. Die Schätzung erwies sich als nicht signifikant zu allen drei Zeitintervallen. Die signifikanten Korrelationen von BDI und Adhärenz waren auf einige stark erhöhte Depressions-Scores von nur wenigen Personen zurückzuführen ( $n = 3$ ). Das Weglassen der Ausreißer eliminierte die signifikanten Zusammenhänge, sodass in der Studienpopulation kein signifikanter Effekt des BDI-FS auf die mittlere Adhärenz zurückblieb.

Zudem wurde die mittlere Adhärenz in Abhängigkeit des Alters betrachtet. Gruppenunterschiede wurden mithilfe von t-Tests und gemischten linearen Modellen untersucht und zeigten keinen signifikanten Unterschied im Altersvergleich auf.

### 3.2.5 Analyse des sekundären Endpunkts "Lungenfunktion"

H5. conneCT CF verbessert die Lungenfunktion (FEV1) im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb von 18 Monaten in der IG stärker als in der KG.

Im Rahmen der Analysen zur Lungenfunktion konnten zu t2 239 Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Der FEV1-Wert in % vom Soll lag zum Zeitpunkt t2 im Mittel bei 71,62 % mit einem Mindestwert von 13,00 % und einem Höchstwert von 124,00 % in der IG ( $n = 112$ ). Der Mittelwert in der KG lag bei 72,95 %, das Minimum bei 21,00 % und das Maximum bei 139,00 % ( $n = 127$ ). Zu t5 lag der durchschnittliche FEV1-Wert unter den 67 verbliebenen Patientinnen und Patienten in der IG bei 73,75% bei einem Minimum von 30,00 % und einem Maximum von 148,00 %. In der KG hatten die verbliebenen 82 Patientinnen und Patienten einen Mittelwert der Lungenfunktion in % vom Soll von 69,73 % bei einem Minimum von 20,00 % und einem Höchstwert von 135,00 %.

Im nächsten Schritt wurden die Änderungen im FEV1-Wert in % vom Soll im Vergleich zum Interventionsstart (t2) betrachtet. Nach t5 blieben die Werte in der IG im Mittel annähernd gleich mit einer maximalen Verschlechterung von 30 Prozentpunkten sowie einer maximalen Verbesserung von 38 Prozentpunkten. In der KG ließ sich eine leichte Verschlechterung des

Mittelwerts beobachten, mit einem Maximum von 34 Prozentpunkten und einer maximalen Verbesserung von 23 Prozentpunkten.

Es wurde ein lineares gemischtes Modell geschätzt, welches die Veränderungen der FEV1-Werte in % vom Soll zum Interventionsbeginn (t2) als Zielgröße beinhaltete. Zur Beurteilung des Therapieeffekts über die Zeit wurde die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholung wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in das Modell integriert: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf.

Aus dem Modell wurden die erwarteten Veränderungen des FEV1 in % vom Soll extrahiert und zwischen IG und KG verglichen.

Eine Verbesserung der Lungenfunktion in den Behandlungsgruppen im Studienverlauf konnte nicht bestätigt werden. Ebenfalls konnte kein Unterschied in der Veränderung der Lungenfunktion zwischen den Behandlungsgruppen bestätigt werden.

Unter Betrachtung der Kovariablen Geschlecht, Alter, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, einer chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, der Erwerbstätigkeit und der Adhärenz konnte ein Einfluss dieser auf den FEV1-Wert nicht bestätigt werden.

Ein Effekt des Coachings auf den FEV1-Wert konnte im Rahmen eines Interaktionstests nicht bestätigt werden ( $p = 0,726$ ).

Es erfolgten zudem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests

Subgruppenmerkmal	p-Wert des Interaktionstests
Alter	<b>0,016*</b>
Geschlecht	0,555
Modulatortherapie	0,690
FEV1 in % vom Soll	0,639
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,810
Erwerbstätigkeit	0,825
Adhärenz (Mean ab t <sub>2</sub> , gruppiert)	0,103

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

Im Rahmen der Subgruppenanalysen ergab sich im Interaktionstest ein signifikantes Ergebnis für die Subgruppenvariable Alter. Daher wurde diese Subgruppe näher betrachtet.

Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren zeigen zu t<sub>5</sub> einen signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der IG ( $p=0,020$ ). Der Unterschied in der Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV1-Werts in % vom Soll, zwischen der IG und der KG war signifikant von Null verschieden ( $p = 0,018$ ). Bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten betrug dieser Unterschied -0,32 Prozentpunkte ( $p = 0,831$ ). Dieser Unterschied in den Behandlungseffekten war signifikant ( $p = 0,020$ ).

Zur Analyse des FEV1-Werts wurde zusätzlich der Verlauf der FEV1-Werte mit Hilfe einer linearen Regression modelliert. Dabei wurden die FEV1-Werte als Zielgröße betrachtet und lineare Funktionen in Abhängigkeit von der Randomisierungsgruppe geschätzt. Die Steigung dieser Funktionen beschreiben somit die Änderungen des FEV1-Werts (Slope of Change) in der IG und KG. Zwischen der IG und KG konnte ein Unterschied in den Steigungen nicht bestätigt werden ( $p = 0,575$ ).

### 3.2.6 Analyse des sekundären Endpunkts "Anzahl der CF-assoziierten Hospitalisierungen"

H6. conneCT CF reduziert die Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen pro CF-Patienten innerhalb von 18 Monaten in der IG stärker als in der KG.

Zum Zeitpunkt t3 hatten von 103 Patientinnen und Patienten in der IG 97 (94 %) CF-assoziierte Hospitalisierung, vier (4 %) eine und zwei (2 %) zwei. In der KG hatten von 121 Patientinnen und Patienten 113 (93 %) keine, sechs (5 %) eine und je eine Person zwei (1 %) bzw. drei (1 %) CF-assoziierte Hospitalisierungen. Der p-Wert von 0,805 lässt auf einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen schließen. Auch für den Zeitpunkt t4 mit 90 Personen in der IG und 109 Personen in der KG konnte kein statistisch signifikanter Unterschied auf die Behandlungsgruppen anhand der Anzahl der CF-assoziierten Hospitalisierungen bestätigt werden ( $p = 0,931$ ).

Im Mittel hatten die Teilnehmenden der IG zu t3 0,08 CF-assoziierte Hospitalisierungen, die der KG 0,09. Bis t5 erhöhte sich dieser Wert auf 0,24 in der IG und 0,22 CF-assoziierte Hospitalisierungen in der KG. In der IG wiesen Patientinnen und Patienten maximal drei CF-assoziierte Hospitalisierungen auf, wohingegen die Personen in der KG maximal vier Hospitalisierungen erlitten.

Es wurde ein gemischtes Poisson-Modell geschätzt, welches die Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen als Zielgröße beinhaltete. Zur Beurteilung des Therapieeffekts über die Zeit wurde die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholung wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in das Modell integriert: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. Aus dem Modell wurde die erwartete Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen extrahiert und zwischen IG und KG verglichen. Zu t3 betrug die erwartete Anzahl an Exazerbationen in der IG und der KG 0,01. Der p-Wert des Behandlungseffekts von 0,774 wies auf einen statistisch nicht signifikanten Unterschied hin. Zwischen t3 und t5 erhöhten sich die erwarteten CF-assoziierten Hospitalisierungen in beiden Behandlungsgruppen auf 0,02 in der IG und 0,03 in der KG. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt bestätigt werden.

Unter Betrachtung der Kovariablen Geschlecht, Alter, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, einer chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, der Erwerbstätigkeit und der Adhärenz zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die erwartete Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen.

Ein Effekt des Coachings auf die erwartete Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen konnte im Rahmen eines Interaktionstests nicht bestätigt werden.

Es erfolgten zudem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz. Für die Adhärenz konnte aufgrund von Konvergenzproblemen kein Interaktionstest durchgeführt werden (n. b.). Die Interaktionstests der Subgruppenanalyse führten nicht zu statistisch signifikanten Ergebnissen. Daher erfolgte keine weitere Betrachtung der Subgruppen.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests

Subgruppenmerkmal	p-Wert des Interaktionstests
Alter	0,844
Geschlecht	0,966
Modulatortherapie	0,231
FEV1 in % vom Soll	0,905
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,754
Erwerbstätigkeit	0,633
Adhärenz (Mean ab t <sub>2</sub> , gruppiert)	n. b.

### 3.2.7 Analyse des sekundären Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L)"

H7. Durch die Teilnahme an conneCT CF verbessert sich die Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D-5L innerhalb von 18 Monaten in der IG im Vergleich zur KG.

In den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L konnten zu t<sub>2</sub> Daten von 232 Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Alle einbezogenen Patientinnen und Patienten waren mindestens 16 Jahre alt, da für Patientinnen im Alter von zwölf bis 15 Jahren eine altersgerechte Version des EQ-5D abgefragt wurde (EQ-5D-Y-3L).

Der Mittelwert der Erhebungen des EQ-5D-5L war zu jedem Zeitpunkt größer als 0,9, was bei einem Wertebereich von 0 bis 1 auf eine allgemeine gute Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen hinweist. Die Werte der beiden Behandlungsgruppen befanden sich in einem Wertebereich von 0,44 bis 1, wobei der Median auf eine Tendenz zu Werten über 0,9 hinweist.

Im nächsten Schritt wurden die Änderungen im EQ-5D-5L-Indexwerts im Vergleich zum Interventionsstart (t<sub>2</sub>) betrachtet. Die Veränderungen der Indexwerte waren in beiden Behandlungsgruppen sehr gering. Die maximal beobachtete Verschlechterung lag bei 0,39 (t<sub>5</sub>), während die maximale Verbesserung bei 0,51 (t<sub>4</sub>) lag.

Es wurde ein lineares gemischtes Modell geschätzt, welches die Veränderung des EQ-5D-5L-Indexwerts zum Interventionsbeginn (t<sub>2</sub>) beinhaltet. Zur Beurteilung des Therapieeffekts

über die Zeit wurde die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholung wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in das Modell integriert: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf.

Aus dem Modell wurden die erwarteten Veränderungen des EQ-5D-5L-Indexwerts extrahiert und zwischen IG und KG verglichen.

Eine Verbesserung der Lebensqualität in den Behandlungsgruppen kann zu keinem Zeitpunkt bestätigt werden. Allerdings unterscheiden sich die Veränderungen zwischen den Gruppen zu t5 signifikant. Zwischen t2 und t5 zeigt die IG eine leichte Verbesserung der Lebensqualität, wobei die KG im gleichen Zeitraum eine leichte Verschlechterung aufwies.

Die Analyse von Kovariablen und deren Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität zeigte eine signifikant unterschiedliche Verbesserung zugunsten der männlichen Patienten ( $p=0,009$ ), allerdings kann für keine der beiden Geschlechtergruppen eine signifikante Veränderung bestätigt werden.

Ein Effekt des Coachings auf den EQ-5D-5L-Indexwert konnte im Rahmen eines Interaktionstests nicht bestätigt werden ( $p=0,339$ ).

Es erfolgten zudem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz.

Die Subgruppenanalyse zeigte statistisch signifikante Ergebnisse für das Merkmal Alter ( $p=0,016$ ). Der Einfluss des Alters auf die Verbesserung der Lebensqualität wurde demnach genauer betrachtet.

Bei Personen unter 18 Jahren zeigt die IG im Vergleich zur KG eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Gesamtstudienverlauf ( $p < 0,001$ ). Dieser Effekt unterscheidet sich statistisch signifikant im Vergleich zu Personen über 18 Jahren.

### **3.2.8 Analyse des sekundären Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-Y-3L)"**

H7. Durch die Teilnahme an conneCT CF verbessert sich die Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D-Y-3L innerhalb von 18 Monaten in der IG im Vergleich zur KG.

In die Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Zwölf- bis 15-Jährigen konnten zu t2 zehn Personen einbezogen werden. Der Mittelwert der Erhebungen des EQ-5D-Y-3L war zu jedem Zeitpunkt größer als 0,9, was auf eine gute Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen hinweist (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Deskriptive Werte des EQ-5D-3L-Index zu den Erhebungszeitpunkten

Visite	Gruppe	N	MW (SD)	Median (IQR)	Min; Max
t <sub>2</sub>	IG	5	0,95 (0,12)	1,00 (1,00; 1,00)	0,74; 1,00
	KG	5	0,98 (0,04)	1,00 (1,00; 1,00)	0,92; 1,00
t <sub>3</sub>	IG	3	1,00 (0,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00; 1,00
	KG	4	1,00 (0,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00; 1,00
t <sub>4</sub>	IG	1	1,00 (-)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00; 1,00
	KG	3	1,00 (0,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00; 1,00
t <sub>5</sub>	IG	3	0,96 (0,08)	1,00 (0,93; 1,00)	0,87; 1,00
	KG	3	0,91 (0,15)	1,00 (0,87; 1,00)	0,74; 1,00

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Altersgruppe unter 16 Jahren war eine weiterführende statistische Analyse der Lebensqualität nicht möglich.

### 3.2.9 Analyse des sekundären Endpunkts "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)"

H8. Durch die Teilnahme an conneCT CF verbessert sich die Lebensqualität, gemessen anhand des CFQ-R innerhalb von 18 Monaten in der IG im Vergleich zur KG.

In die Analyse der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R konnten zu t2 116 Patientinnen und Patienten einbezogen werden. Ein höherer CFQ-R-Wert entspricht einer höheren Lebensqualität (Skala von 0 bis 100). Der CFQ-R-Wert lag zum Zeitpunkt t2 im Mittel bei 77,63 mit einem Minimum von 28,67 und einem Höchstwert von 97,96 in der IG (n = 94). Der Mittelwert in der KG lag bei 76,99, das Minimum bei 37,33 und das Maximum bei 98,72 (n = 116). Zu t5 lag der durchschnittliche CFQ-R-Wert unter den 70 betrachteten Patientinnen und Patienten in der IG bei 78,72 bei einem Minimum von 31,33 und einem Maximum von 97,96. In der KG hatten die verbliebenen 84 Patientinnen und Patienten einen Mittelwert im CFQ-R von 75,53 bei einem Minimum von 36,67 und einem Höchstwert von 97,44. Die Werte lagen somit zu allen Zeitpunkten im oberen Wertebereich.

Im nächsten Schritt wurden die Änderungen im CFQ-R-Wert im Vergleich zum Interventionsstart (t2) betrachtet. Die Werte der IG verbesserten sich im gesamten Studienverlauf im Mittel leicht mit einer maximalen Verschlechterung von 14,60 Punkten

sowie einer maximalen Verbesserung von 26,30 Punkten. In der KG lässt sich eine leichte Verschlechterung des Mittelwerts beobachten, mit einer maximalen Verbesserung von 22,30 Punkten und einer maximalen Verschlechterung von 35,30 Punkten.

Es wurde ein lineares gemischtes Modell geschätzt, welches die Veränderungen der CFQ-R-Werte zum Interventionsbeginn (t2) beinhaltet. Zur Beurteilung des Therapieeffekts über die Zeit wurde die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholung wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in das Modell integriert: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. Aus dem Modell wurden die erwarteten Veränderungen des CFQ-R-Werts extrahiert und zwischen IG und KG verglichen.

Eine Verbesserung des CFQ-R-Werts in den Behandlungsgruppen im Studienverlauf kann nicht bestätigt werden. Ebenfalls kann kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des CFQ-R-Werts zwischen den Behandlungsgruppen bestätigt werden ( $p = 0,300$ ).

Bei Betrachtung der Kovariablen kann ein signifikanter Einfluss des Alters ( $p = 0,024$ ) sowie des FEV1-Werts in % vom Soll ( $p = 0,007$ ) auf den CFQ-R-Wert bestätigt werden. Personen  $\geq 18$  Jahre zeigen eine signifikante Verschlechterung des CFQ-R. Für Personen unter 18 Jahren kann weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung bestätigt werden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist jedoch signifikant ( $p = 0,024$ ). Für Teilnehmende mit einem FEV1-Wert von 40 % oder größer zur Baseline wird im Verlauf der Studie eine durchschnittliche Verbesserung geschätzt, für Teilnehmende mit einem FEV1-Wert von kleiner als 40 % eine durchschnittliche Verschlechterung, wenngleich für beide Gruppen die Veränderung des CFQ-R-Wertes aufgrund der Konfidenzintervalle nicht signifikant ist. Der Unterschied in der erwarteten Änderung des CFQ-R-Wertes zwischen den beiden Gruppen ist jedoch signifikant ( $p = 0,007$ ).

Ein Effekt des Coachings auf den CFQ-R-Wert konnte im Rahmen eines Interaktionstests nicht bestätigt werden.

Es erfolgten zudem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz. Die Ergebnisse der Interaktionstests, in denen keine Signifikanzen detektiert wurden, sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests des CFQ-R-Werts

Subgruppenmerkmal	p-Wert des Interaktionstests
Alter	0,835
Geschlecht	0,432
Modulatortherapie	0,700
FEV1 in % vom Soll	0,324
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,642
Erwerbstätigkeit	0,973
Adhärenz (Mean ab t <sub>2</sub> , gruppiert)	0,577

### 3.2.9.1 Sensitivitätsanalyse: CFQ-R Kinder

Diese Sensitivitätsanalyse findet sich in Anlage 2.

### 3.2.10 Analyse des sekundären Endpunkts "Nicht-somatische Symptome einer Depression (BDI-FS)"

H9. Durch die Teilnahme an conneCT CF verbessern sich die nicht-somatischen Symptome einer Depression, gemessen anhand des BDI-FS innerhalb von 18 Monaten in der IG im Vergleich zur KG.

Der BDI-FS – Fragebogen enthält sieben Items. Eine Patientin oder ein Patient konnte somit maximal 21 Punkte erreichen. Ab Werten über vier Punkten liegt eine depressive Symptomatik vor (47). Der BDI-FS-Wert in der betrachteten Studienpopulation lag zum Zeitpunkt t<sub>2</sub> im Mittel bei 1,37 mit einem Minimum von 0 und einem Höchstwert von 13 in der IG (n = 118). Der Mittelwert in der KG lag bei 1,18, das Minimum bei 0 und das Maximum bei 14 (n = 130). Zu t<sub>5</sub> lag der durchschnittliche BDI-FS-Wert unter den 76 betrachteten Patientinnen und Patienten in der IG bei 1,08 bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 13. In der KG hatten die verbliebenen 85 Patientinnen und Patienten einen Mittelwert von 1,35 bei einem Minimum von 0 und einem Höchstwert von 13.

Im nächsten Schritt wurden die Änderungen im BDI-FS im Vergleich zum Interventionsstart (t<sub>2</sub>) betrachtet. Zwischen t<sub>2</sub> und t<sub>5</sub> verschlechterte sich die Symptomatik im Mittel in IG (0,11) und in KG (0,35) leicht.

Es wurde ein lineares gemischtes Modell geschätzt, welches die Veränderungen der BDI-FS-Werte zum Interventionsbeginn (t2) als Zielgröße beinhaltet. Zur Beurteilung des Therapieeffekts über die Zeit wurde die Interaktion aus Zeitpunkt und Randomisierungsgruppe in das Modell aufgenommen. Zusätzlich zur Interaktionsvariable und einer Adjustierung für Messwiederholung wurden die folgenden Kovariablen als feste Effekte in das Modell integriert: Alter (kategorial), Geschlecht, FEV1 in % vom Soll zu Baseline, Einnahme einer Modulatortherapie, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeitsstatus und durchschnittliche Adhärenz im Studienverlauf. Aus dem Modell wurden die erwarteten Veränderungen des BDI-FS extrahiert und zwischen IG und KG verglichen.

Eine Verbesserung der depressiven Symptomatik in den Behandlungsgruppen im Studienverlauf konnte nicht bestätigt werden. Ebenfalls konnte kein Unterschied in der Veränderung der depressiven Symptomatik zwischen den Behandlungsgruppen bestätigt werden ( $p = 0,363$ ).

Unter Betrachtung der Kovariablen Geschlecht, Alter, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, einer chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, der Erwerbstätigkeit und der Adhärenz konnte ein Einfluss dieser auf den BDI-FS-Wert nicht bestätigt werden.

Ein Effekt des Coachings auf den BDI-FS-Wert konnte im Rahmen eines Interaktionstests nicht bestätigt werden ( $p = 0,969$ ).

Es erfolgten zudem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Modulatortherapie, FEV1-Wert in % vom Soll, chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, Erwerbstätigkeit und Adhärenz. Die Ergebnisse der Interaktionstests, in denen keine Signifikanzen detektiert wurden, sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Subgruppenanalyse - Ergebnisse der Interaktionstests

Subgruppenmerkmal	p-Wert des Interaktionstests
Alter	0,840
Geschlecht	0,680
Modulatortherapie	0,150
FEV1 in % vom Soll	0,846
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,974
Erwerbstätigkeit	0,783
Adhärenz (Mean ab t <sub>2</sub> , gruppiert)	0,480

### 3.3 Analyse der explorativen Fragestellungen

#### 3.3.1 Analyse der Kosten

Lassen sich durch die Intervention conneCT CF Kosten in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten senken?

Um die explorative Fragestellung zur Kostensenkung in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten zu beantworten, wurden die Gesamtkosten (Summe aus direkten, indirekten und Interventionskosten, siehe auch Kapitel 2.11.1.5) zu den relevanten Zeitpunkten sowie kumuliert zum Ende der Studie, jeweils für die Behandlungsgruppen, ausgewertet. Analog zur Auswertung der ITT-Population konnten für die Gesamtkosten zu t<sub>3</sub> insgesamt 223 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden; die Anzahl reduzierte sich jedoch im Laufe des Interventionszeitraums von 198 (t<sub>4</sub>) auf 165 (t<sub>5</sub>). Die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied in den Gesamtkosten zwischen der IG und der KG, weder zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten noch in kumulierter Form zum Studienende.

Zusätzlich zum Gesamtkostenvergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde eine deskriptive Auswertung der einzelnen Kostenkomponenten durchgeführt, indem für die jeweilige Kostenkomponente die innerhalb des Interventionszeitraumes kumulierten Kosten je Patientin bzw. Patient, aufgeteilt nach den Behandlungsgruppen, ermittelt wurden. Die Ergebnisse in Tabelle 82 in Anlage 3 zeigten, dass für die hohen, durchschnittlichen Gesamt-

kosten insbesondere die CFTR-Modulatortherapie verantwortlich ist: In der Subgruppe, für die kumulierte Kosten der CFTR-Modulatortherapie zu den Zeitpunkten t3, t4 und t5 ermittelt werden konnten, betragen die durchschnittlichen kumulierten Kosten der CFTR-Modulatortherapie nach 18 Monaten insgesamt 312.338,09 €. Tests auf Gruppenunterschiede zwischen der IG und der KG ergaben hierbei keinen signifikanten Gruppenunterschied (p-Wert = 0,517).

Eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Gesamtkosten ohne die CFTR-Modulatortherapiekosten zwischen der IG und der KG verglichen wurden, ergab schwach signifikant geringere Kosten in der IG als in der KG zu t5, also für den abgefragten Zeitraum t4 bis t5.

Zusätzlich zur Kosten-Kosten-Analyse wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, bei der in der complete-case-Population, für die vollständige Gesamtkosten und Effektwerte vorlagen (n = 165), die durchschnittlichen Gesamtkosten zum Studienende dem Effektmaß „Median der Zeit bis zur ersten Exazerbation“ zum Studienende gegenübergestellt wurden und ein ICER wie folgt ermittelt wurde:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Durchschnittliche Gesamtkosten der IG} - \text{Durchschnittliche Gesamtkosten der KG}}{\text{Median der Zeit bis zur Exazerbation der IG} - \text{Median der Zeit bis Exazerbation KG}}$$

$$\text{ICER} = \frac{336.778,07 \text{ €} - 352.911,04 \text{ €}}{532 \text{ Tage} - 539 \text{ Tage}}$$

$$\text{ICER} = 2.304,71 \text{ €} / \text{gewonnenem Tag ohne Exazerbation}$$

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ergab anhand dieser Analysepopulation auf der einen Seite geringere, durchschnittliche Gesamtkosten in der IG zum Studienende als in der KG (IG = 336.778,07 €; KG = 352.911,04 €) und auf der anderen Seite eine kürzere mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation in der IG als in der KG (IG = 532 Tage; KG = 539 Tage). Der ICER-Wert kann in diesem Fall derart interpretiert werden, dass gemäß dieser Datenlage ein gewonnener Tag ohne Exazerbation mit zusätzlichen Kosten i. H. v. 2.304,71 € in der KG im Vergleich zur IG verbunden ist.

Zur Analyse der Differenzen in den inkrementellen Gesamtkosten und den inkrementellen Tagen bis zur ersten Exazerbation sowie für die Analyse der Unsicherheit des ICER wurde ein nicht-parametrisches Bootstrap-Verfahren als probabilistische Sensitivitätsanalyse angewendet. Die Differenz der Gesamtkosten ergab im Durchschnitt eine hohe Unsicherheit mit -16.183,08 € (16.183,08 € weniger Kosten in der IG als in der KG) und einem sich überlappenden Konfidenzintervall. Die Differenz der Tage bis zur Exazerbation ergab im Median zwischen der IG und der KG ebenfalls eine hohe Unsicherheit mit -6 Tagen, mit einem ebenfalls sich überlappenden Konfidenzintervall: 95%-KI: -57 Tage; 32 Tage. Der Bootstrap-ICER lag bei 2.697,18 € pro gewonnenen Tag ohne Exazerbation.

Die Interpretation der probabilistischen Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Kosten-Effektivität kann graphisch mit dem Kosten-Effektivitäts-Diagramm vorgenommen werden. Das Diagramm veranschaulicht, dass 56 % von den 5.000 simulierten Schätzungen nach dem Bootstrap-Verfahren im Quadranten unten links liegen, also in dem Bereich, wonach die Intervention kostengünstiger, aber nicht effektiver ist (kürzere Zeit bis zur Exazerbation). 27

% der Schätzungen liegen im Quadranten unten rechts, wonach die Intervention kostengünstiger und effektiver ist (längere Zeit bis zur Exazerbation). Etwa 8 % der Schätzungen liegen im Quadranten oben links und rund 9 % der Schätzungen im Quadranten oben rechts.

### 3.3.2 Analyse der Erwartungen

Patientinnen und Patienten sowie Angehörigen wurde ein Fragebogen ausgehändigt, um zum Zeitpunkt t0 ihre Erwartungen an das Versorgungsprogramm conneCT CF zu erfassen und schließlich zu t5 zu erheben, inwiefern diese Erwartungen erfüllt wurden.

Zu t0 beantworteten insgesamt 129 Personen den Erwartungsfragebogen. Davon gaben 116 Personen (89,92 %) an, Patientin oder Patient zu sein, drei Personen (2,32 %) gaben an, Angehörige zu sein und bei zehn Fragebögen (7,75 %) wurden keine Angaben gemacht. Auch teilweise ausgefüllte Fragebögen wurden in die Auswertung eingeschlossen. Zu t5 nahmen 66 Personen an der Befragung teil. Davon gaben 61 Personen (92,42 %) an, Patientin oder Patient zu sein, drei Personen waren Angehörige (4,55 %) und von zwei Personen (3,03 %) lagen keine Angaben zur Person vor. Abbildung 23 veranschaulicht diese Patientenzahlen.

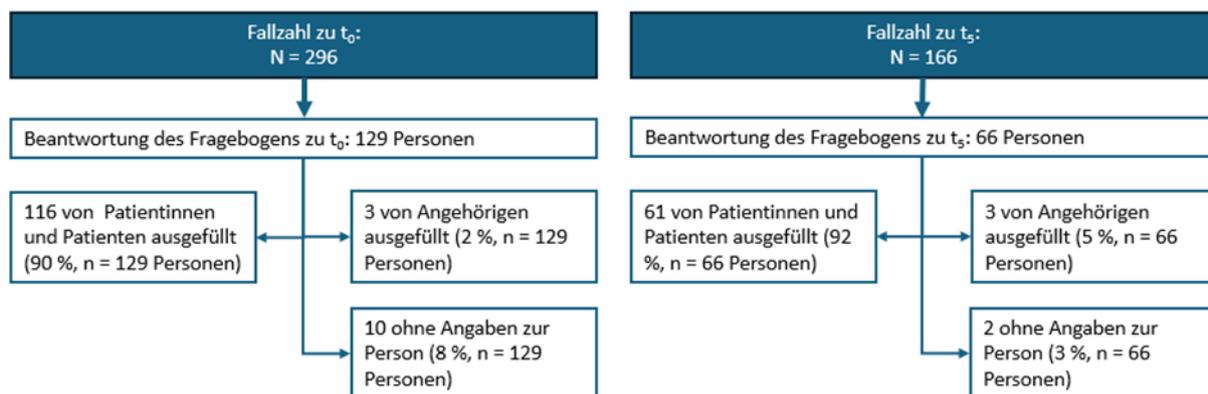


Abbildung 4: Flowchart Fallzahlen Erwartungsfragebogen

#### Vorteile durch die Teilnahme an conneCT CF

Zum ersten Befragungszeitpunkt (t0) wurde die Frage gestellt, welche Vorteile sich die Befragten von der Teilnahme am Versorgungsprogramm erhoffen. 119 Personen beantworteten die Frage (40,20 %, n = 296). Es wurden insgesamt 120 Aspekte von 104 Personen (80,62 %, n = 129) genannt. Sieben Personen (5,42 %, n = 129) gaben an, keine Erwartungen zu haben, drei Personen (2,32 %, n = 129) gaben an, es noch nicht zu wissen und fünf Personen (3,88 %, n = 129) antworteten mit „keine Angabe“. Zudem ließen zehn Personen (7,75 %, n = 129) die Frage aus. Die Frage nach den tatsächlich eingetretenen Vorteilen zu t5 wurde von 55 Personen (33 %, n = 166) beantwortet. 36 Personen (55 %, n = 66) nannten 44 positive Aspekte und weitere drei Personen äußerten sich negativ (5 %, n = 66). Sieben Personen machten keine Angaben (11 %, n = 66), neun Personen sahen keine Vorteile (14 %, n = 66) und elf Personen (17 %, n = 66) ließen die Frage aus.

37 Befragte (35,58 %, n = 104) erhofften sich zu t0 eine bessere Kontrolle bzw. Sicherheit durch die Überwachung der Werte sowohl durch sich selbst als auch durch die Arztpraxis (z. B. „engmaschige Kontrolle und Sicherheit in der Therapieausübung“). Zu t5 wurde dieser Aspekt durch 24 Personen (66,67 %, n = 36) als tatsächlich eingetretener Vorteil benannt (z. B. „Eigenkontrolle der Lungenfunktion“).

Zum Befragungszeitpunkt t0 wurden Erwartungen im Bereich „Therapie-Optimierung/Frühzeitiger Eingriff“ von 17 Personen (16,35 %, n = 104) genannt (z. B. „Verbesserungspotenzial ausnutzen in Bezug auf die Therapie“). Zum Studienende (t5) hatten sich für zwei Personen (5,56 %, n = 36) Vorteile dieser Kategorie im Studienverlauf ergeben.

Ebenso nannten zu t0 22 Personen (21,15 %, n = 104) eine höhere Motivation und Disziplin (z. B. „bessere Einhaltung des Therapieplans“) mit der Folge einer erhöhten Adhärenz als Erwartung. Zu t5 wurde dies durch elf Personen als eingetretener Effekt benannt (30,56 %, n = 36; z. B. „Tägliche Motivation durch Aufzeichnungen“).

Außerdem erwarteten zu Studienbeginn (t0) 20 Personen (19,23 %, n = 104) eine Verbesserung oder zumindest die Stabilisierung ihres Gesundheitszustandes (z. B. „Verbesserung der Lungenfunktion durch optimale Therapie“). Zwei Personen benannten diese zu t5 als eingetretenen Effekt (5,56 %, n = 36; z. B. „Verbesserung Gesundheit“).

Weitere Antworten ließen sich in die Kategorien „Forschung/Erkenntnisgewinn“ (t0: 11 Personen, 10,58 %, n = 104, t5: 0 Personen, 0 %, n = 36), „Kommunikation/Vernetzung“ (t0: 7 Personen, 6,73 %, n = 104, t5: 2 Personen, 5,55 %, n = 36) und „Zeitersparnis durch Videosprechstunde“ (t0: 6 Personen, 5,77 %, n = 104, t5: 3 Personen, 8,33 %, n = 36) einteilen.

#### *Erwartungen bezüglich der Adhärenz*

Die geschlossene Frage, ob die Teilnehmenden von dem Versorgungsprogramm erwarteten, dass ihre Adhärenz sich verbessert, beantworteten zu t0 120 Personen (40,54 %, n = 296). Zu t5 wurde die Frage gestellt, ob die Adhärenz tatsächlich verbessert wurde, worauf 66 Personen (39,76 %, n = 166) eine Antwort gaben.

Eine Verbesserung der Adhärenz erwarteten zu Studienbeginn (t0) 72 Personen (60,00 %, n = 120), wobei zum Befragungszeitpunkt t5 etwas weniger als die Hälfte (32 Personen 48,48 %, n = 66) diese als eingetretenen Effekt beschrieben. Für 34 Personen (51,52 %, n = 66) trat im Studienverlauf demnach keine Verbesserung der Adhärenz ein (vgl. Abbildung 5).

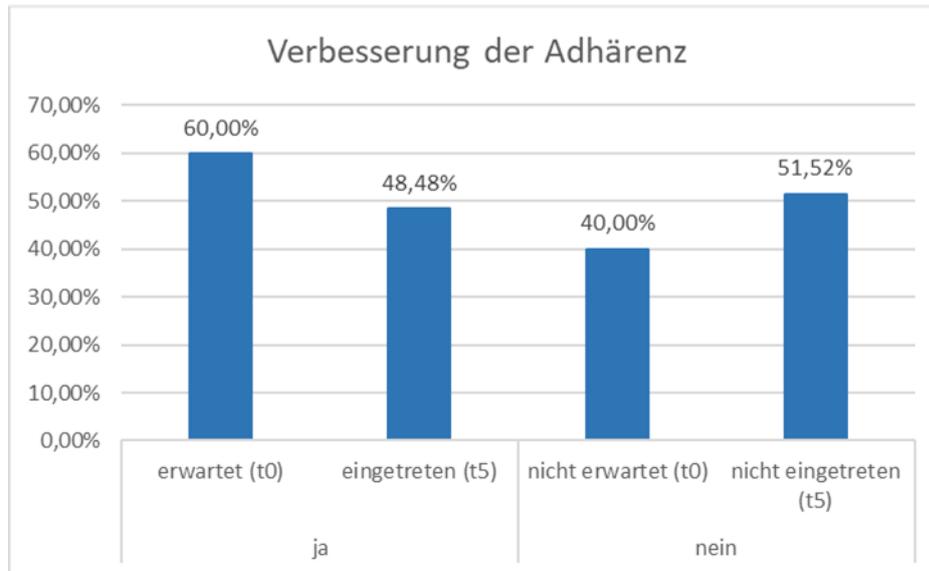


Abbildung 5: Verbesserung der Adhärenz

Zu Beginn der Studie (t0) antworteten 62 Personen (20,95 %, n = 296) auf die offene Frage, „Inwiefern denken Sie, dass sich Ihre Adhärenz (Medikamententreue/Inhalationstreue) durch das Versorgungsprogramm verbessern kann?“. 57 Personen (44,19 %, n = 129) nannten 58 Aspekte hinsichtlich ihrer Erwartungen an eine Adhärenzverbesserung, fünf Personen (3,88 %, n = 129) antworteten mit „keine Angabe“ und 67 Personen (51,94 %, n = 129) beantworteten die Frage nicht.

Zu t0 ließen sich die meistgenannten Erwartungen bezüglich der Adhärenz in die Kategorien „intrinsische Motivation/Disziplin“ (17 Personen, 29,82 %, n = 57) sowie „Erinnerung / bessere Planung“ (11 Personen, 19,30 %, n = 57) und „extrinsische Motivation/Kontrolle“ (11 Personen, 19,30 %, n = 57) einteilen. So wurde beispielsweise geantwortet: „Motivation an Tagen, an denen man vielleicht mal keine Lust auf die Therapie hat“ (intrinsische Motivation) oder „regelmäßige Einnahme nicht vergessen“ (Erinnerung/Planung) sowie „Durch die Kontrolle des Personals“ (extrinsische Motivation). Zu t5 antworteten nur 29 Personen (17,47 %, n = 166), daher erfolgt keine Auswertung (da < 20 %, siehe 2.11.1.6).

#### *Erwartungen bezüglich der Symptomatik*

Auf die geschlossene Frage „Denken Sie, dass sich Ihre Symptomatik durch das Versorgungsprogramm verbessern kann?“ antworteten zu t0 119 Personen (40,20 %, n = 296). Davon bejahte knapp über die Hälfte die Frage (62 Personen, 52,10 %, n = 119). 57 Personen (47,90 %, n = 119) verneinten. Zum Befragungszeitpunkt t5 bejahten 15 Personen (22,73 %, n = 66) die Frage, ob sich die Symptomatik tatsächlich verbessert hat. Bei 51 Personen (77,27 %, n = 66) trat jedoch keine Verbesserung ein (vgl. Abbildung 6).

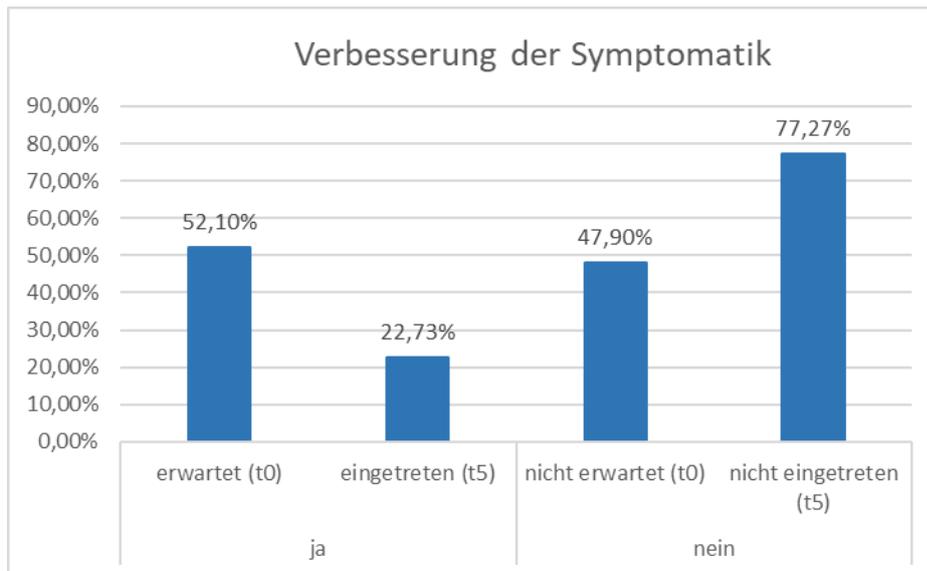


Abbildung 6: Verbesserung der Symptomatik

Auf die offene Frage, inwiefern sich die Symptomatik verbessern könnte, antworteten zu t0 54 von 296 Personen (18,24 %). Zum Zeitpunkt t5 antworteten zwölf Personen (7,22%, n = 166) auf die Frage. Die Antworten zu dieser Frage werden daher nicht ausgewertet werden (da < 20 %, siehe 2.11.1.6).

#### Negative Effekte der Teilnahme an conneCT CF

Die Frage „Gab es negative Effekte im Verlauf des Versorgungsprogramms?“ wurde zum Zeitpunkt t5 gestellt und von 66 Personen (97,01 %, n = 68) beantwortet. Von diesen nahmen mehr als drei Viertel (51 Personen, 77,27 %, n = 66) keine negativen Effekte wahr, bei 15 Personen (22,73 %, n = 66 Personen) gab es jedoch im Verlauf des Versorgungsprogramms negative Effekte (vgl. Abbildung 26).

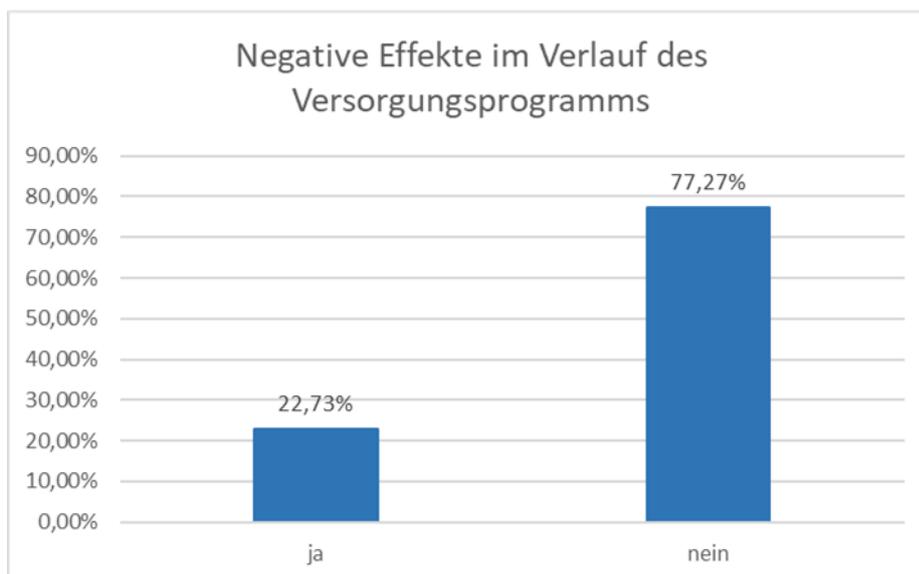


Abbildung 7: Negative Effekte im Verlauf des Versorgungsprogramms

Zu t0 wurde gefragt, welche negativen Effekte nach Meinung der Befragten auftreten könnten. Insgesamt 85 Personen (28,72 %, n = 296) beantworteten die Frage. Zehn Personen antworteten mit „keine Angabe“ (7,75 %, n = 129) und 37 Personen (28,68 %, n = 129) gaben an, keine negativen Effekte zu erwarten. Es wurden insgesamt 36 mögliche negative Effekte von 35 Personen (27,13 %, n = 129) genannt. Die Antworten bezogen sich auf psychischen Stress, Zeitdruck und technische Probleme. So nannten 16 Personen (47,71 %, n = 35) psychischen Stress (z. B. „Stressbelastung durch einen weiteren Punkt auf der To-Do-Liste“) als möglichen negativen Effekt, zehn Personen (28,57%, n = 35) den erhöhten Zeitaufwand und sechs Teilnehmende (17,14 %, n = 35) ggf. nur kurz anhaltende Erfolge (bspw., „dass die Inhalation nicht so wirksam ist“). Technische Probleme wurden in diesem Zusammenhang vier Mal (11,43 %, n = 35) genannt. Zu t5 lautete die offene Frage „Inwiefern gab es negative Effekte im Verlauf des Versorgungsprogramms?“. Hier beantworteten nur 14 Personen (t5: 8,43 %, n = 166 Personen) die Frage. Daher erfolgte keine tiefere Auswertung der Kategorien zu t5 (da < 20 %, siehe 2.11.1.6).

#### *Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Erwartungen*

Zu Beginn erwarteten die Teilnehmenden von dem neuen Versorgungsprogramm vor allem eine bessere Kontrolle, Sicherheit und eine erhöhte Motivation. Diese Erwartungen wurden später teilweise bestätigt. Die Teilnehmenden erwarteten außerdem eine Verbesserung der Adhärenz durch intrinsische und extrinsische Motivation, was sich für knapp die Hälfte der Teilnehmenden bestätigte. Bei drei Viertel der Teilnehmenden traten die erwarteten Symptomverbesserungen nicht ein. Einige Teilnehmende berichteten außerdem über negative Effekte, vor allem in Bezug auf Stress und technische Probleme. Insgesamt zeigte die Befragung, dass das Programm zwar einzelne Erwartungen erfüllen konnte, Befragte aber auch mit Herausforderungen konfrontiert waren.

### **3.4 Analyse der qualitativen Befragungen**

Die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten (P), Angehörigen (An), Study Nurses (SN) sowie Ärztinnen und Ärzte (Ä) mit der Umsetzung von conneCT CF sowie etwaige Erfolgsfaktoren und Barrieren der Implementierung von conneCT CF wurden im Rahmen qualitativer Interviews untersucht. Hierbei wurde auch analysiert, ob und wie sich das Versorgungsprogramm in die Regelversorgung überführen ließe.

Zwischen April und November 2023 wurden insgesamt 19 telefonische Interviews mit Teilnehmenden, Angehörigen und Leistungserbringenden durchgeführt. Eine Übersicht über die Interviewteilnehmenden findet sich in Tabelle 13. Die Interviews variierten in der Dauer und waren im Durchschnitt 17,48 Minuten lang (Minimum = Sieben Minuten, Maximum = 32 Minuten).

Tabelle 13: Übersicht über die Interviewteilnehmenden

Zielgruppe	Anzahl
Ärztinnen und Ärzte	3
Study Nurses	3
Angehörige	2
Patientinnen und Patienten	11

Im Folgenden werden die Ergebnisse der qualitativen Interviews anhand der deduktiv aus dem Fragebogen entwickelten Kategorien Studienstart, Effekte der Versorgungsform, Zufriedenheit bzw. Unzufriedenheit, Barrieren, Übertragung in die RV und Optimierungspotenziale und Zielgruppe dargestellt. Die induktiv gebildete Kategorie Technik wird im Rahmen der Herausforderungen dargestellt.

#### Studienstart

Als Faktoren für eine erfolgreiche Studienteilnahme der Patientinnen und Patienten identifizierten die befragten Study Nurses eine gute, vertrauensvolle Beziehung zum behandelnden Arzt bzw. zur behandelnden Ärztin, die Motivation der Patientinnen und Patienten, die Studie protokollgemäß umzusetzen und einen geregelten Tagesablauf der Patientinnen und Patienten, der die regelmäßige Umsetzung der Studienkomponenten zulässt. Ebenso war eine räumliche Nähe zum Studienzentrum entscheidend, um die regulären Studienvisiten sicherzustellen. Aus ärztlicher Sicht wurde als fördernder Faktor für eine erfolgreiche Studienteilnahme der Ärztinnen und Ärzte die Zusammenarbeit zwischen den Studienzentren genannt. Außerdem konnten die Study Nurses organisatorische Aufgaben übernehmen, was zu einer Entlastung der Ärztinnen und Ärzte führte. Den Umfang der Einführung in die Studie durch die Study Nurses empfanden die befragten Patientinnen und Patienten als ausreichend. Zwei der Study Nurses bestätigten dies; eine Study Nurse berichtete hingegen, sie hätte gerne mehr Zeit für die Einführung aufgewendet.

Zu Beginn von conneCT CF hatten alle Beteiligten hohe Erwartungen an die Videosprechstunde und verbanden damit die Aussicht auf reduzierte Präsenzvisiten. Auch eine verbesserte Versorgung durch intensive Überwachung und Kontakt mit der behandelnden Pneumologin bzw. dem behandelnden Pneumologen sowie eine verbesserte Diagnostik durch die zur Verfügung gestellten Geräte waren für Patientinnen und Patienten ausschlaggebend an der Studie teilzunehmen. Die Leistungserbringer drückten dies so aus:

*„Ja, wir haben es, ich glaube, immer relativ gut mit der Videosprechstunde verkaufen können, um den Patienten eben anzubieten, dass sie dadurch noch mal eine andere Art der Versorgung bekommen könnten, wenn es denn nötig ist natürlich. Und, genau, das war so eigentlich immer der ausschlaggebende Punkt.“ (SN2)*

Allerdings konnte die im Rahmen des neuen Versorgungsprogramms angebotene Videosprechstunde keine Präsenzvisite ersetzen, was bei einigen Patientinnen und Patienten dazu führte, dass sie doch nicht an der Studie teilnehmen wollten oder die Studie abbrachen. Auch technische Probleme zu Beginn führten zu Unzufriedenheiten und dadurch zu

Abbrüchen. Weiterhin brachen einige Teilnehmende die Studie ab, da sie keinen Mehrwert erkannten.

#### *Effekte der Versorgungsform*

Von direkten Effekten der Intervention auf die Lungenfunktion oder die Anzahl an Exazerbationen berichteten die befragten Personen nicht. Die engmaschige Kontrolle und die Betreuung in der Klinik hatten allerdings für viele Patientinnen und Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Ebenso empfanden sowohl die Studienteilnehmenden, die Angehörigen als auch die Leistungserbringer es als Mehrwert, dass Teilnehmende ihre eigenen Werte überwachen bzw. kontrollieren konnten. Durch wiederholte Messungen könnten Patientinnen und Patienten Sicherheit gewinnen, da sie Schwankungen besser einschätzten und mehr Kontrolle über ihre Lungenfunktion erhielten.

*„Ich sage mal, gefühlt wird die Lebensqualität zumindest in der Interventionsgruppe ein bisschen besser. Weil die Patienten doch mehr, wie soll ich sagen, mehr Kontrolle über ihre Lungenfunktion haben. Und deswegen vielleicht so ein bisschen besser das Gefühl haben, dass es auch wirklich so gut geht, wie sie glauben, dass es ihnen geht.“ (Ä3)*

Auch die Patientinnen und Patienten berichteten, dass die Verfügbarkeit von aktuellen Daten der Lungenfunktion zu einer besseren Einschätzung des Gesundheitszustands führte.

*„Und was ich noch als positiv empfinde, ist, die Möglichkeit, zuhause eine Lungenfunktionsmessung zu machen. Sodass man auch darüber mehr Kontrolle hat. Weil manchmal hat man einfach das Gefühl, heute ist aber richtig, bekomme ich richtig schlecht Luft. Und dann macht man die Messung und denkt, ach, so schlecht ist es gar nicht so.“ (P2)*

Einige Patientinnen und Patienten berichteten außerdem, dass die Verbindlichkeit der Dokumentation zu einer erhöhten Therapietreue führte. Dazu trugen auch die Erinnerungen in der CF-Therapiemanagement-App bei. Andere konnten hingegen keine Verbesserung der Adhärenz beobachten. Die Study Nurses führten an, dass die Adhärenz im Studienverlauf meist die Adhärenz des jeweiligen Teilnehmenden vor Studienbeginn widerspiegelte. Bei bereits geringer Compliance vor dem Studienstart führte die Studie selbst, zum Teil aufgrund technischer Hindernisse, nicht zu einer höheren Adhärenz.

*„Also was ich so sehe, ist, dass die Compliance der Patienten halt entweder von vornherein schon hoch war oder eben nicht. Und dann war [...] die Compliance da und wenn nicht, hat die Studie das, glaube ich, nicht wirklich verbessert. Im Gegenteil, es ist dann eher so, dass durch die technischen Schwierigkeiten, die in dem ganzen Verlauf der Studie halt immer wieder aufgetreten sind, dass dann die Patienten halt ihre alten Geräte wieder benutzt haben oder dass es ihnen zu mühsam war, das zu synchronisieren und so weiter. Und das hat dann, glaube ich, eher die Compliance gedrückt als gefördert.“ (SN1)*

Mehrfach äußerten Patientinnen und Patienten den Wunsch nach einer funktionierenden Videosprechstunde, um dadurch Fahr- und Wartezeiten in der Ambulanz zu verkürzen. Eine Angehörige schätzte, dass conneCT CF perspektivisch den Mehrwert bieten könnte, bis zu zwei der vier Ambulanzkontakte pro Jahr durch eine Videosprechstunde ersetzen zu können.

Ein weiterer Bestandteil der Intervention stellten die Coachings dar. Keiner der befragten Patientinnen und Patienten gab allerdings an, dass ein Coaching tatsächlich stattfand oder

wahrgenommen wurde. Ein Patient berichtete, dass durch die vierteljährlichen Ambulanzvisiten kein Bedarf bestanden habe, da während dieser Besuche offene Fragen immer geklärt werden konnten. Auch die beiden Study Nurses berichteten, dass die Coachings nur wenig angenommen wurden. Die Ärztinnen und Ärzte berichteten hingegen von positiven Rückmeldungen von den Patientinnen und Patienten bzgl. der Coachings.

### *Zufriedenheit mit der Studie*

Sowohl Patientinnen und Patienten als auch Angehörige waren mit der Datenerhebung im Rahmen der Studienteilnahme zufrieden, da hiermit eine vermehrte Selbstüberwachung und -kontrolle des Gesundheitszustands verbunden war. Auch Ärztinnen und Ärzte sowie Study Nurses begrüßten diese Form der Eigenüberwachung durch die Patientinnen und Patienten sowie die Verfügbarkeit der Daten in der Praxis, um sich beispielsweise auf anstehende Visiten vorzubereiten. Die Fragebögen zur Lebensqualität trugen laut Patientinnen und Patienten dazu bei, sich selbst mit der eigenen Gesundheit gezielter auseinanderzusetzen.

*„[...] oder man zwingt sich eben auch, Fragen zu beantworten, wie im Tagebuch, mit dem, wie geht es dir heute? Dann zwingt man sich einfach mal ganz kurz Gedanken darüber zu machen, wie geht es mir denn wirklich? Geht es mir nur gut oder denke ich nur, es geht mir gut? Oder wie geht es mir in beruflich stressigen Phasen? Wie wirkt sich dann zum Beispiel die Krankheit aus? Oder dann im Vergleich zum Urlaub. Wenn man das natürlich im Tagebuch dokumentiert, ist das einfach ganz nett, um sich einfach zu dokumentieren, wie ist dann so ein Tages- oder Jahresverlauf? Das hat wirklich positive Effekte.“ (P6)*

Die Vorzüge dieses Tagebuch-Charakters, auch beim Medikamentenplan, fand ein Großteil der Patientinnen und Patienten hilfreich. Positiv bewerteten die Patientinnen und Patienten auch den Aufbau der CF-Therapiemanagement-App und die visuelle Anzeige des Fortschritts bei der Inhalation und der Adhärenz, der die Motivation zur Therapietreue förderte. Durch die Möglichkeit zur Selbstüberwachung konnten teils Fahrten in die Ambulanz gespart werden. Durchgeführte Telefonate mit den Study Nurses bei niedriger Adhärenz wurden ebenfalls als Zufriedenheitsfaktor genannt.

Einige Patientinnen und Patienten, insbesondere solche mit hoher Adhärenz vor Beginn der Studie, empfanden den Aufwand der Studienteilnahme als gering. Insgesamt wurde die Umsetzung als unkompliziert bewertet, abgesehen von technischen Problemen. Wenige Patientinnen und Patienten bezeichneten den Aufwand vor allem zu Beginn der Studie als hoch und kritisierten den hohen Zeitaufwand durch das Ausfüllen der Fragebögen in der Praxis.

Die Study Nurses, Ärztinnen und Ärzte hatten unterschiedliche Auffassungen von dem mit der Studie verbundenen Aufwand. So berichtete eine Study Nurse von erhöhtem Aufwand durch die Geräteleistik und manuelle Eingabe der Fragebögen, während die andere Study Nurse von einem nur geringen Mehraufwand sprach. Die Zusammenarbeit der Studienzentren untereinander verlief positiv, wobei Herausforderungen größtenteils gemeinsam bewältigt wurden.

Die Studienteilnahme wurde von den Beteiligten als wichtig erachtet, auch um die Forschung und neue Behandlungsmöglichkeiten voranzutreiben. Die erhöhte Aufmerksamkeit für die

Krankheit CF durch das Versorgungsprogramm wurde insbesondere von Leistungserbringern positiv bewertet, auch im Hinblick auf die potenzielle Implementierung in die RV.

#### *Herausforderungen*

Von Seiten der Ärztinnen und Ärzte und Patientinnen und Patienten sowie der Angehörigen wurde der Zeitpunkt des Studienstarts kritisiert bzw. in Frage gestellt. Durch den Einsatz des Medikaments Kaftrio und gleichzeitiger Schutzmaßnahmen durch die Covid-19-Pandemie konnten die Effekte der Studie laut der Befragten nur bedingt beurteilt werden. Das neue Medikament, das ein Großteil der Patientinnen und Patienten parallel zu conneCT CF erhielt, hatte einen positiven Einfluss auf die Lungenfunktion und andere Parameter, sodass positive Effekte durch die Studienteilnahme dieser entweder nicht eindeutig zuordbar waren oder die Inhalationen an Relevanz für das eigene Wohlbefinden verloren.

*„Also man muss halt einfach sagen, dass das ja relativ parallel zu Kaftrio und auch zu Corona [...] kam. Dass viele Patienten zum Beispiel gar nicht mehr inhaliert haben, weil die durch Kaftrio so gut geworden sind, dass jetzt nicht mehr brauchten. [...] Oder dass auch viele nicht mehr diese Masse an Infekt-Exazerbation hatten, die sie vorher hatten.“ (Ä1)*

Zu Beginn der Studie standen insbesondere die organisatorischen Herausforderungen bei der Zusammenarbeit mit den Krankenkassen im Vordergrund. Die Patientinnen und Patienten erhielten nach Einschluss in die Studie eine ärztliche Verordnung für ein neues Heimspirometer. Trotz Verordnung verlief die Genehmigung dieser Neuausstattung durch die Krankenkassen nicht immer reibungslos und verursachte so zusätzlichen Organisationsaufwand sowohl für die Study Nurses als auch für die Patientinnen und Patienten.

Neben organisatorischen Hürden stellten technische Fehler die größte Barriere bei der Implementierung von conneCT CF dar. Diese bestanden sowohl in mangelhafter Datenübertragung zwischen Geräten und CF-Therapiemanagement-App, sowie zwischen App und Arztsoftware, als auch in der Verfügbarkeit der Videosprechstunde und deren Umsetzung. Diese Punkte wurden von nahezu allen Befragten genannt.

*„Und, genau, ja, der Knackpunkt Videosprechstunde, da war es natürlich dann / liegt es halt an der Plattform. Wenn man da eine gescheite Plattform hat, die auch verlässlich ist, dann wäre es in Ordnung. Aber letztendlich gab es da für uns einfach zu viele Probleme in der Umsetzbarkeit.“ (SN2)*

Zusätzlich bemängelten Study Nurses die Fehleranfälligkeit des Datenerfassungssystems bei der manuellen Erfassung von Fragebögen. Zudem verunsicherten die unterschiedlichen Werte der Lungenfunktionsmessung zuhause und in der Praxis einige Patientinnen und Patienten und führten in der Folge zu Unzufriedenheit.

Weiterhin waren manche Patientinnen und Patienten zurückhaltend in der Nutzung des neuen Inhaliergeräts, da sie an das vorher genutzte Gerät gewöhnt waren, was zu verzerrten Daten geführt haben könnte.

*„Ein anderer Grund, warum manche Leute nicht mit dem eFlow inhaliert haben, ist, dass es ihnen unangenehm ist. [...] Manche Patienten haben inhaliert, aber eben nicht mit unseren*

*Geräten. Das ist dann für uns halt nicht nachvollziehbar und sie erscheinen als schlechte Compliance. Aber letztendlich haben sie inhaliert, aber nicht mit unseren Geräten.“ (SN1)*

Neben den organisatorischen und technischen Herausforderungen gab es auch kritische Stimmen bezüglich des Monitorings. Ein Arzt äußerte Bedenken, dass die kontinuierliche Selbstüberwachung ein Eingriff in die Privatsphäre der Patientinnen und Patienten darstellen könnte.

*„[...] Also das wäre natürlich schon wünschenswert, wenn man so eine Art Adhärenzmonitor hat, aber da habe ich so ein bisschen Sorge, dass das eigentlich zu nah oder zu tief in die Intimsphäre von Patienten eingreift. Weil, ich will jetzt nicht immer unbedingt wissen, ob er jetzt am Wochenende inhaliert oder nicht, weil der Patient ja vielleicht seine eigenen privaten Gründe dafür hat [...].“ (Ä3)*

Auch Patientinnen und Patienten hatten zum Teil Angst vor ärztlichen Nachfragen bei Nichteinhalten der Therapie.

*„[...] aber diese Angst, dass halt wirklich jemand anrufen würde, so von wegen: "Was ist denn jetzt los? Du inhalierst seit zwei Monate nicht." Und diese Androhung. Und [...] es ist halt passiert, dass ich zwei Monate nicht inhaliert habe. Und es ist halt nichts passiert [...]. Und dann war es schon so ein bisschen so von wegen: Warum muss ich denn jetzt? Warum mache ich mir jetzt selber den Stress, wenn ich wirklich mal keine Zeit habe um noch mal schnell zu inhalieren? Wenn es sozusagen eh nicht so wirklich [...], wie ich erst dachte, kontrolliert wird.“ (P4)*

Zudem würde die eigene Erkrankung durch die täglichen Erinnerungen an die Therapie mehr in den Vordergrund rücken.

*„[...] diese Nutzung der App, die erinnert mich eigentlich ständig daran, dass ich krank bin. Ich glaube, wenn ich die App nicht nutzen würde, würde ich es nicht in dem Maße merken, weil die Krankheit durch die Therapie, die ich habe, eigentlich sehr zurückgedrängt wird.“ (P6)*

### *Übertragung in die RV und Optimierungspotenziale*

Ein Großteil der Befragten stand einer möglichen Übertragung in die RV grundsätzlich positiv gegenüber. Ein Grund hierfür war, dass das neue Versorgungsprogramm den Patientinnen und Patienten die Wichtigkeit der Therapietreue ins Bewusstsein rief. Auch die mögliche Überwachung und Dokumentation der Lungenfunktionswerte durch die Patientinnen und Patienten selbst bzw. die behandelnde Praxis wurden als Argumente für eine Implementierung der neuen Versorgungsform in die RV genannt. Als langfristige Nutzungskomponenten wurden einheitlich das Spirometer, die CF-Therapiemanagement-App und die Videosprechstunde als Ersatz für Ambulanzkontakte genannt. Nahezu alle Patientinnen und Patienten wünschten sich, die Messgeräte (vor allem die Spirometer) auch nach Ende der Studie weiternutzen zu können.

Aus Praxissicht muss im Rahmen einer erfolgreichen Übertragung in die RV eine entsprechende Vergütung des Mehraufwands der Praxis erfolgen, die die Gerätelogistik und die anfänglichen Beratungen in Verbindung mit den Geräten abbilden.

Einzelne Befragte empfahlen keine Übertragung in die RV aufgrund des fehlenden erkennbaren gesundheitlichen Mehrwerts. Zwei der Leistungserbringer stellten fest, dass eine Beurteilung der Übertragbarkeit nicht stattfinden kann, da einer der Hauptbestandteile der Intervention – die Videosprechstunde – aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht durchgeführt werden konnte.

Für eine erfolgreiche Implementierung identifizierten die Befragten insbesondere ein Optimierungspotenzial im Bereich der technischen Komponenten. Bei allen Beteiligten trat mindestens zu Beginn ein Mehraufwand durch technische Schwierigkeiten in der Einrichtung der Komponenten oder der Übertragung auf, bei vielen auch im weiteren Verlauf.

Patientinnen und Patienten regten mehrfach an, eine Speicherfunktion der Login-Daten anzubieten, um die App-Nutzung zu vereinfachen. Auch eine Möglichkeit, Messungen zu unterbrechen, später wieder zu starten oder Daten zu löschen, wünschten sich alle der befragten Patientinnen und Patienten. Eine verkürzte Anleitung für die Gerätschaften, in der Begriffe und Werte erklärt sind, wurde sich ebenfalls von einem Patienten gewünscht. Für eine noch umfassendere Therapiebegleitung wurde der Vorschlag gemacht, die CF-Therapiemanagement-App mit weiteren Apps wie z. B. einer digitalen Gesundheitsanwendung (DiGA) zu Diabetes verbinden zu können. Diese Erweiterung könnte in Form einer Anbindung an Ergebnisse von Blutzuckermessungen oder der Bereitstellung von Befunden aus bildgebenden Verfahren stattfinden. Von ärztlicher Seite wurde darauf hingewiesen, dass die App und die Datenübertragung verbessert werden sollten, damit die Patienten direkt eine ärztliche Einschätzung zu ihren Daten erhalten können. Außerdem wurde der Bedarf nach einer Nachfragefunktion zu den mitgeteilten Werten geäußert, die niedrigschwelliger als ein Anruf oder eine Videosprechstunde ist. Ebenso wurden automatisierte Mails bei Verschlechterung der Werte gewünscht, die über die Meldung auf dem Dashboard hinaus gehen. Es sollte außerdem möglich sein, relevante medizinische Daten wie Lungenfunktionswerte und Adhärenzdaten direkt im Portal für die Videosprechstunde einzusehen und zu besprechen, ohne zwischen verschiedenen Apps wechseln zu müssen.

#### *Empfehlungen zur Zielgruppe*

Die Empfehlungen bezüglich einer spezifischen Eignung von conneCT CF für ausgewählte Patientengruppen waren uneinheitlich. Einige empfahlen die Teilnahme nur für Patientinnen und Patienten mit hoher Adhärenz, die ihre Werte gut im Blick haben und von conneCT CF als Überwachungsinstrument profitieren könnten.

*„Also, Patienten, die generell schon eher [...] unstrukturiert sind, denen wird das nichts bringen. [...] Wenn Patienten grundsätzlich schon ein gutes Gefühl auch für ihre Therapie haben und da einfach noch mal so den nächsten Schritt gehen wollten, um auch zum Beispiel mehr Kontrolle darüber zu haben und das noch genauer zu sehen, wie, ja, konsequent die sind und wie therapieadhärent die sind, denen bringt es auf jeden Fall einen Mehrwert.“ (SN2)*

Andere sprachen sich für eine Teilnahme von Patientinnen und Patienten mit niedriger Adhärenz aus, da diese durch Coachings zur Inhalation motiviert werden könnten.

*„Ich denke, dass viele Patienten davon profitieren können, besonders Patienten, die eine Unterstützung bei der regelmäßigen Inhalation benötigen, Motivation benötigen.“ (SN1)*

Ähnliche Empfehlungen wurden für Patientinnen und Patienten mit guter oder schlechter Lungenfunktion ausgesprochen. Einige Teilnehmende schätzten besonders gut eingestellte Personen ohne Präsenzvisiten als geeignete Zielgruppe ein, während andere auch Patientinnen und Patienten mit schlechterer Lungenfunktion für eine Teilnahme in Betracht zogen, da diese ein hohes Potenzial zur Verbesserung hätten und möglicherweise eine intensivere Betreuung benötigten.

*„Aber eher würde ich ja Patienten reinnehmen, die ein bisschen schlechter sind von der Lungenfunktion, um die genauer zu monitoren.“ (Ä2)*

*„Wenn die irgendwie sauerstoffpflichtig sind und eine sehr, sehr schlechte Lungenfunktion haben. Die habe ich schon lieber dann auch wirklich regelmäßig auch vor Ort. Aber gerade bei stabil Laufenden, das ist ja im Moment die Überzahl unter Kaftrio, denen würde ich das auch empfehlen.“ (Ä1)*

#### *Zusammenfassung der qualitativen Ergebnisse*

Im Allgemeinen bewerteten die Befragten die Intervention unterschiedlich. Die kontinuierliche Überwachung der Werte wurde sowohl von den Patientinnen und Patienten selbst als auch von den Leistungserbringern positiv bewertet. Einzelne Teilnehmer und Teilnehmerinnen berichteten über negative Effekte durch die kontinuierliche Überwachung. Ebenso herrschte Uneinigkeit hinsichtlich des Mehraufwands in pneumologischen Praxen in Hinblick auf eine mögliche Implementierung in die RV. Auch Patientinnen und Patienten nahmen den Aufwand durch conneCT CF unterschiedlich wahr. Während einige die Intervention gut in die bereits bestehenden Therapieabläufe einbinden konnten, empfanden andere die zusätzliche Organisation bzw. höheren Anforderungen an die Dokumentation als störend und schwierig umzusetzen. Von dem Großteil der Befragten wurde die technische Umsetzung, die an einigen Stellen noch fehlerhaft war, kritisiert. Während für die Versorgungs-komponenten Heimspirometer und CF-Therapiemanagement-App eine Überführung in die RV in den Interviews einheitlich und für das Telefoncoaching zum Teil befürwortet wurde, wurde die Videosprechstunde zu selten erfolgreich durchgeführt, um laut der Meinung der Befragten eine klare Empfehlung für die Überführung in die RV auszusprechen.

## **4 Diskussion der Projektergebnisse**

### **4.1 Limitationen**

Bereits im Studienprotokoll wurde darauf hingewiesen, dass aufgrund der lückenlosen Überwachung des Gesundheitszustandes, etwaige Verschlechterungen unmittelbar erkannt bzw. sogar vermehrt detektiert werden könnten. Dies könnte zu einer nicht signifikant erhöhten Anzahl dokumentierter Verschlechterungen der Gesundheit in der IG geführt haben. Um die Messung positiver Effekte der Intervention insbesondere auf die Zeit bis zur Exazerbation sowie auf die Anzahl von Exazerbationen dennoch zu ermöglichen, musste eine einheitliche Abgrenzung erster Anzeichen negativer Entwicklungen von klinisch relevanten Exazerbationen durch die teilnehmenden Praxen sichergestellt werden. Dies erfolgte durch

die Verwendung der modifizierten Fuchs-Kriterien nach Bilton für eine pulmonale Exazerbation (3) (vgl. Kapitel 2.8).

Trotz dieser Vorkehrungen kann die engmaschigere Überwachung zu einer vermehrten Detektion von pulmonalen Exazerbationen geführt haben. Dieser Effekt lieferte dem Therapieziel einer Verlängerung der Zeiten bis zur Exazerbation zumindest kurzfristig entgegen. Dennoch ermöglicht das verbesserte Erkennen von pulmonalen Exazerbationen ein frühzeitiges Einschreiten der Ärzte und bietet somit das Potenzial schwerwiegendere Verschlechterungen des Gesundheitszustandes zu verhindern. Dieser präventive und nachhaltige Aspekt der Intervention kann jedoch eher im Rahmen einer Langzeitbeobachtung der Patientinnen und Patienten untersucht werden. Im 18-monatigen Studienzeitraum von conneCT CF war eine Messung von Langzeiteffekten nur sehr begrenzt möglich.

Zwei weitere Aspekte beeinflussten den Start (März 2021) und den Verlauf der Studie conneCT CF entscheidend. Hierzu zählte zum einen die Zulassung von Kaftrio, einer CFTR-Modulatortherapie, für den deutschen Markt im Jahr 2020, welche eine große Verbesserung der Therapiemöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit CF darstellte. Etwa 85 % der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland in dieser Altersgruppe erhalten diese Therapie. Dies bestätigen auch die im Rahmen von conneCT CF gesammelten Studiendaten (2). Eine Zunahme des FEV1-Werts, die Reduktion von pulmonalen Exazerbationen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten durch die CFTR-Modulatortherapie konnten bereits in Phase III- sowie in Registerstudien gezeigt werden (6, 9-11). Aus den Ergebnissen der im Rahmen von conneCT CF geführten Interviews geht hervor, dass der bessere Gesundheitszustand durch Kaftrio dazu führte, dass die Patientinnen und Patienten ihrer Inhalationstherapie eine niedrigere Bedeutung zumaßen als zuvor. Zudem fiel der Zeitpunkt des Studienstarts in die COVID-19-Pandemie. Diese beeinträchtigte auch in anderen Studien sowohl die Rekrutierung als auch die protokollgemäße Durchführung (48). So wurden CF-Patientinnen und -Patienten während der Pandemie digitale Arzttermine und die Einhaltung von Schutzmaßnahmen empfohlen (49).

Diese empfohlenen Maßnahmen in Verknüpfung mit der nachgewiesenen Reduktion der pulmonalen Exazerbationen durch die CFTR-Modulatortherapie haben sich mutmaßlich auf die Studienrekrutierung und die Anzahl der in der Studie dokumentierten Exazerbationen ausgewirkt. So mussten im Verlauf der Rekrutierung die Einschlusskriterien „Mindestens eine pulmonale Exazerbation innerhalb der letzten 356 Tage vor Einschluss“ sowie „FEV1 < 90 %“ gestrichen werden.

Die anvisierte Bruttofallzahl ( $n = 350$ ) konnte nicht erreicht werden. Nach Abschluss der Rekrutierungsphase konnten 296 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Da der primäre Endpunkt „Zeit bis zur Exazerbation“ auch für Patientinnen und Patienten mit nur einem Wert nach Interventionsstart ( $t_2$ ) ausgewertet werden konnte, konnten Studienteilnehmende, die die Studie nach  $t_3$  verlassen hatten, mittels Zensurierungen trotzdem in die Analyse eingeschlossen werden. Somit ergab sich für die abschließende Powerberechnung eine Nettofallzahl von  $n = 224$ . Unter der Annahme, dass sich der tatsächliche Unterschied nur minimal auf 34,4 % erhöht (also ein Hazard Ratio von 0,656), würde man bei der Nettofallzahl von  $n = 224$  eine Power von 0,8 bzw. 80 % erreichen. Zusammenfassend konnte man also mit der Nettofallzahl von 224 einen Unterschied von 34 %

zwischen IG und KG mit einer Power von 80 % aufdecken. Dieser Unterschied war nur unwesentlich höher als der ursprünglich angenommene Unterschied von 30 %. Die Studienergebnisse können somit als statistisch belastbar eingeschätzt werden.

Die vier Studienzentren waren zudem bundesweit verteilt und spiegelten somit die Unterschiedlichkeit der soziodemografischen und weiterer versorgungsrelevanter Strukturen in Deutschland wider. Zwei der vier Zentren befanden sich in Großstädten (Berlin [Universitätsklinikum] und München, Bayern [CF-Praxis]), eines in einem Ballungsraum (Essen, Nordrhein-Westfalen) sowie ein weiteres in einem ländlichen Gebiet in Mecklenburg-Vorpommern (Rostock und im Einzugsbereich drei weitere CF-Praxen).

Die Studie wurde nach allgemein anerkannten Qualitätsstandards geplant, durchgeführt und ausgewertet. Durch die zufällige Zuteilung der Patientinnen und Patienten wurde das Risiko eines Selektionsbias erheblich minimiert. Da die Studie jedoch in einem realen Versorgungskontext durchgeführt wurde, war eine Verblindung des Projektpersonals und der Teilnehmenden nicht möglich. Es besteht grundsätzlich das Risiko einer Kontamination der KG.

Die Zugehörigkeit zur Randomisierungsgruppe wies keinen Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch auf. Unter den weiteren betrachteten Merkmalen wiesen lediglich der BMI und die Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss einen signifikanten Unterschied zwischen Nichtabbrechern und Dropout-Patientinnen und -Patienten auf. Die Dropout-Rate lag bei knapp 30 %. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Studienabbrecher ist somit nicht auszuschließen.

Im Rahmen von Ereigniszeitanalysen stellt der Tod durch die betrachtete Erkrankung ein konkurrierendes Ereignis dar: Eine etwaige nächste Exazerbation kann nicht mehr betrachtet werden, da die Person aufgrund der Erkrankung verstorben ist. Da ereigniszeitanalytische Methoden davon ausgehen, dass die Zensierung einer Beobachtung unabhängig vom Endpunkt geschieht, ist dies problematisch. Da im Falle der Studie conneCT CF nur zwei CF-bedingte Todesfälle beobachtet wurden (von drei Todesfällen insgesamt), ist jedoch davon auszugehen, dass die resultierende Verzerrung gering ist.

Im Rahmen der Prozessevaluation lag der Schwerpunkt darauf, die Wahrnehmungen und Erfahrungen der beteiligten Personen zu erfassen. Auf den Anspruch der Generalisierbarkeit der Ergebnisse wird verzichtet. Qualitative Forschung ist stets durch den Zugang zum Untersuchungsfeld eingeschränkt. Die Anzahl der befragten Personen je Zielgruppe war nicht gleichverteilt. Zur Vertrauensbildung wurden Maßnahmen wie die Aufklärung über den Datenschutz (Pseudonymisierung), Flexibilität in Bezug auf die Art und den Ort der Befragung sowie die Unabhängigkeit der Interviewer ergriffen. Dennoch kann ein verzerrtes Antwortverhalten nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Eine Herausforderung bei der Analyse der Gesamtkosten für die explorative gesundheitsökonomische Evaluation stellte die hohe Variabilität in den Kostendaten dar (viele „Nullkosten“, teils unklare Unterscheidung zwischen „Nullkosten“ und fehlenden Werten, hoher Anteil fehlender Werte in einzelnen Kostenvariablen). Die Ermittlung der Arzneimittelkosten über die DDD beruht auf einer Dosierungsempfehlung für Erwachsene, obwohl in dieser Studie auch Personen ab 12 Jahren eingeschlossen wurden. Aufgrund der

geringen Fallzahl an Jugendlichen und der eher geringen Anzahl antibiotischer Therapien bei Jugendlichen sind die DDD als Kostenschätzgröße jedoch vertretbar.

Folgende Probleme bei der Interventionsumsetzung könnten zudem einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben: Die im Rahmen der Intervention geplanten Videosprechstunden fanden aufgrund organisatorischer und technischer Probleme nur äußerst vereinzelt statt. Am Studienende lagen Daten zu elf Videosprechstunden vor. Die Intervention wurde somit nur in sehr begrenztem Umfang gemäß Studienprotokoll umgesetzt. Zu den weiteren technischen Problemen im Studienverlauf zählten außerdem Probleme bei der Übertragung der Spirometerdaten an die Studienzentren, welche zum Teil Unmut bei den Patientinnen und Patienten auslösten.

Im Rahmen der innovativen Versorgung von „conneCT CF“ sollten die Patienten und Patientinnen bei verminderter Adhärenz zudem durch ein Coaching durch geschultes psychologisches Personal in ihrer Therapietreue unterstützt werden. Dass psychologische Interventionen, die Problemlösungsstrategien und Unterstützung bei Verhaltensänderungen vermitteln, zu einer Adhärenzsteigerung führen, konnte in mehreren Studien gezeigt und auch in einer Cochrane Analyse bestätigt werden (49, 50). Die Patientinnen und Patienten, die das Coaching der „conneCT CF“ Intervention erhielten, gaben positive Rückmeldungen dazu. Allerdings konnten nicht alle Patientinnen und Patienten, die eine niedrige Adhärenz aufwiesen, dem Coaching zugeführt bzw. im Coaching gehalten werden. Gründe dafür waren mangelnde Erreichbarkeit oder mangelndes Interesse bzw. mangelnder Bedarf der Teilnehmenden. Auch eine unzureichende Aufklärung über das Coaching zu Beginn der Studie könnte ein Grund für die mangelnde Bereitschaft der Patientinnen und Patienten sein. Zukünftig sollten die Inhalte und der Nutzen eines Coachings gegenüber den Patientinnen und Patienten umfangreicher erläutert werden. Außerdem sollte die Teilnahme an der Intervention freiwillig sein, um das Interesse und die Motivation der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Eine niedrigere Frequenz der Telefonie wäre ebenfalls zu berücksichtigen.

Dadurch sowie durch die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten und Coachinggesprächen ist die Evaluation dieser Komponente der „conneCT CF“ Intervention limitiert und ein Effekt des Coachings auf den primären oder die sekundären Endpunkte konnte nicht gezeigt werden.

Die Patientinnen und Patienten der IG haben bereits vor Interventionsbeginn die App erhalten, damit die Aufzeichnung der Therapien möglich war. Der sofort eintretende Effekt der signifikanten Therapieadhärenzsteigerung hat damit dazu geführt, dass es keine vergleichbare Baseline für beide Gruppen in Bezug auf die Therapieadhärenz vor Interventionsstart gab. Aufgrund der vielen parallelen Interventionen (Selbstmanagement-App, Coaching, Heimspirometrie, Thematisierung der Adhärenz bei den Visiten) ab dem Interventionsstart (t2) war es nicht möglich zu bewerten, wodurch die Steigerung der Therapieadhärenz verursacht wurde. Für den Zeitraum vor Interventionsbeginn (t2), in dem die Patientinnen und Patienten der IG die App bereits benutzt haben, kann daher angenommen werden, dass die erhöhte Therapieadhärenz auf die Visualisierung der Daten durch die App zurückzuführen ist.

## 4.2 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

Das Durchführen von engmaschigem Monitoring kann zu einer vermehrten Detektion von pulmonalen Exazerbationen führen. Beispielsweise die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten eICE-Studie von Lechtzin et al. zeigten, dass eine Intervention mit Heimspirometrie und Home Monitoring bei Patientinnen und Patienten mit CF zu einer vermehrten Beobachtung von Exazerbationen führen kann (22). Auch eine Übersichtsarbeit von Wong et al. ergab, dass digitale Technologien im Vergleich zur Routineversorgung zu einer früheren Erkennung von pulmonalen Exazerbationen führten (50). Diese Resultate stehen in einer Reihe mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der Patientinnen und Patienten der IG ebenfalls ein im Durchschnitt 9 % höheres Risiko hatten, im Studienzeitraum eine erste Exazerbation zu erleiden. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,691$ ).

Obwohl akute Exazerbationen in der Literatur durch Telemonitoring teils häufiger erkannt wurden, zeigten sich in mit conneCT CF vergleichbaren Interventionsstudien meist keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in weiteren Parametern, wie z. B. dem FEV1-oder dem CFQ-R (22, 50). Tendenzen zu einer Verbesserung des BMI, der Atemwegssymptome und der Lebensqualität in der IG waren nicht signifikant (22). Im Rahmen der Endpunktanalysen zu conneCT CF konnten hingegen signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität detektiert werden.

Patientinnen und Patienten der IG wiesen in der conneCT CF Studie eine signifikant höhere Adhärenz auf. Dieses Ergebnis bestätigt die auch von Wildman et al. in seiner Studie erhöhte Therapieadhärenz durch verbessertes Selbstmanagement. Analog zu der beobachteten geringen Adhärenz hinsichtlich der Heimspirometrie in der conneCT CF Studie hat auch Lechtzin et al. eine hohe Belastung der Patienten festgestellt, die möglicherweise zu einer geringeren Adhärenz hinsichtlich der Heimspirometrie führte (22, 51).

Die Kostenanalyse der eICE-Studie zeigt, ähnlich wie in conneCT CF, Unterschiede in den Kosten zwischen den Behandlungsgruppen, die letzten Endes aber durch die hohe Variabilität der Angaben nicht auf eine signifikante Kostensenkung durch die Heimspirometrie zurückzuführen sind. Zudem konnten die Kosten aufgrund fehlender Werte nicht umfassend erfasst werden (52). Nach den Ergebnissen dieser Kostenanalyse lässt sich ebenfalls nicht eindeutig bestätigen, dass sich die Gesamtkosten in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten kausal durch die Intervention haben senken lassen. Die Analyse veranschaulicht jedoch die Kostentreiber in dieser Versorgungsform: zum einen die CFTR-Modulatortherapie und zum anderen die medikamentöse Inhalationstherapie. Dies war in Anbetracht der kostspieligen CFTR-Modulatortherapie und der regelmäßigen Medikamenteneinnahme – sowohl bei der Modulatortherapie als auch bei der Inhalationstherapie – zu erwarten. Internationale Studien bestätigen z. B. jährliche Kosten der Modulatortherapie i. H. v. über 300.000 US \$ (53, 54).

Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse sind derart zu interpretieren, dass die Intervention in Bezug auf die Gesamtkosten zum Studienende in der Tendenz zwar kostengünstiger, aber nicht effektiver im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation war (die Zeit bis zur ersten Exazerbation in der IG war kürzer als in der KG, nach dem Bootstrap-Verfahren jedoch nicht in signifikanter Weise). Hierbei sei erneut darauf

verwiesen, dass das Telemonitoring durch die verbesserte Patientenkontrolle zu paradoxen Effekten im Sinne einer kürzeren Zeit bis Exazerbation führen kann (22). Es schließt sich die Frage an, was im Kontext der Kosten-Effektivitäts-Analyse als wünschenswerter Effekt definiert und interpretiert werden kann: eine Verlängerung oder eine Verkürzung der Zeit bis zur Exazerbation (aufgrund von besserer Detektion).

Teilnehmende der HOME-CF-Studie äußerten in Interviews, dass sie durch das Telemonitoring Exazerbationen frühzeitig erkannten, Kontrolle über ihre Krankheit gewannen und die Adhärenz durch intrinsische Motivation steigern konnten (55). Jedoch wurden auch Bedenken geäußert, dass das umfangreiche Studienprotokoll zu Stress und Angst vor der Messung führen könnte (55). Diese Studienergebnisse sind im Einklang mit den Forschungsergebnissen aus conneCT CF. Jedoch legt die Studie von Compton et al. nahe, dass Telemedizin vor allem für stabile Patientinnen und Patienten mit Zugang zu entsprechender Technologie geeignet ist (56). Dies wird in der qualitativen Befragung der conneCT CF-Studie nur zum Teil bestätigt, da auch besonders exazerbationsanfälligen Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an der Studie geraten wird, um bei Exazerbationen rechtzeitig eingreifen zu können.

Die in der Studie in der KG gemessene Therapieadhärenz ist vergleichbar mit bereits in anderen Publikationen berichteten Adhärenzwerten bei CF-Patientinnen und -Patienten hinsichtlich der Durchführung individuell verschriebener inhalativer Therapien (13, 57). Eine mittlere Therapieadhärenz in der IG der connect CF-Studie über den gesamten Studienverlauf i. H. v. 52 % ist vergleichbar mit der erreichten, effektiven Therapietreue in der von Wildmann et al. im Jahr 2022 durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (51).

In einer Untersuchung mit 70 Studienteilnehmenden mit CF wurde durch vergleichbare Interventionskomponenten im behandelnden CF-Zentrum eine Verbesserung der Therapieadhärenz erreicht; auch hier betrug die mittlere Rate der Therapieadhärenz über einen Zeitraum von zwei Jahren 52 % (58).

Die zitierten Studien bestätigen somit die im Rahmen der connect CF-Studie ausgewerteten Ergebnisse zur Therapietreue. Durch den Einbezug der Therapietreue als Kovariable bei der Analyse der übrigen Endpunkte konnte in dieser Studie zudem erstmals gezeigt werden, dass eine Steigerung der Therapieadhärenz einen signifikanten positiven Einfluss auf die Gesundheit der Patientinnen und Patienten mit CF hat.

## **5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Für die Studie konnten insgesamt 296 Patientinnen und Patienten in die Studienarme randomisiert werden (für IG und KG jeweils  $n = 148$ ). 224 Patientinnen und Patienten, darunter 103 aus der IG und 121 aus der KG, nahmen mindestens an einer Follow-up-Visite (mindestens t3) teil und konnten in die Primäranalyse eingeschlossen werden. Nach Studienende wurden 88 Studienabbrüche dokumentiert, was einer Drop-Out-Rate von 29,73 % entspricht. Die häufigsten Abbruchgründe waren Mangel an Zeit und Kapazitäten,

Orts-/Zentrumswechsel und eine Unzufriedenheit mit dem Inhalationsgerät. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, hatten einen signifikant höheren BMI ( $p = 0,040$ ) sowie eine signifikant höhere Anzahl an CF-assoziierten Hospitalisierungen in den zwölf Monaten vor Studieneinschluss ( $p = 0,010$ ).

Bezüglich des primären Endpunktes „Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation“ konnte sowohl in der ITT-Population als auch in der PP-Population in einem unadjustierten Modell kein signifikanter Unterschied zwischen der IG und KG festgestellt werden. In einem adjustierten, multivariablen Modell konnte jedoch ein signifikant negativer Einfluss einer schlechten Lungenfunktion auf die Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer ersten Exazerbation und ein signifikant positiver Einfluss einer Erhöhung der Adhärenz im Studienverlauf auf die Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer ersten Exazerbation festgestellt werden.

Eine erhöhte Adhärenz zeigte außerdem einen signifikanten Einfluss auf die Reduktion der Anzahl an Exazerbationen sowie einen schwach signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der nicht-somatischen Depressionssymptomatik.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der IG und der KG konnte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-5L) festgestellt werden: Die erwartete Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der IG und der KG unterschied sich zu t5 signifikant. Männliche Patienten zeigen im Vergleich zu weiblichen Patientinnen eine signifikante, leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei Personen unter 18 Jahren zeigte die IG im Vergleich zur KG eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Gesamtstudienverlauf. Bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität (CFQR) konnte eine signifikante Verschlechterung bei Personen mit einem FEV1-Wert vom Soll unter 40 % und bei Personen über 18 Jahren festgestellt werden.

Die Therapieadhärenz der inhalativen Therapie ist über den gesamten Studienverlauf in der IG signifikant höher als in der KG. Die Verläufe der Therapieadhärenz zeigten jedoch sowohl in der IG als auch in der KG eine leichte Abnahme über den Studienverlauf. Männliche Patienten zeigten sowohl zwischen t3 und t4 als auch zwischen t4 und t5 in signifikanter Weise eine höhere Therapietreue als die weiblichen Patientinnen.

Die Auswertung der qualitativen Befragung zeigte ambivalente Ergebnisse hinsichtlich der Wahrnehmung der kontinuierlichen Überwachung der Patientinnen und Patienten und der Implementierung der Abläufe in den pneumologischen Praxen. Überwiegend als positiv wahrgenommen, empfanden aber einzelne Betroffene die dauerhafte Überwachung als anstrengend oder nicht zielführend. Ein weiterer Kritikpunkt war die technische Störanfälligkeit der digitalen Versorgungskomponenten. Ein Großteil der Befragten stand einer möglichen Übertragung in die Regelversorgung grundsätzlich positiv gegenüber – bei gleichzeitigem Optimierungspotenzial in der technischen Umsetzung und in der Durchführung der Videosprechstunde.

Die Analyse der CF-assoziierten Gesamtkosten aus gesellschaftlicher Perspektive zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der IG und der KG über den gesamten Studienverlauf. Kostentreiber waren mit großem Abstand die Kosten der CFTR-Modulatortherapie mit einem Kostenanteil von ca. 90 % an den Gesamtkosten, gefolgt von den Kosten der medikamentösen

Inhalationstherapie. Eine weitere Analyse, in der die Gesamtkosten ohne die CFTR-Modulatortherapiekosten zwischen der IG und der KG verglichen wurden, ergab schwach signifikant geringere Kosten in der IG als in der KG zu t5, also für den abgefragten Zeitraum t4 bis t5. Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse anhand der Gesamtkosten ergaben, dass die Intervention zwar als kostengünstiger, jedoch nicht als effektiver (im Sinne einer verlängerten Zeit bis zur Exazerbation) angesehen werden kann. Diese Ergebnisse sind jedoch mit einer hohen Unsicherheit behaftet, sodass hier nur von einer Tendenz einer kostengünstigeren Intervention im Vergleich zur Regelversorgung ausgegangen werden kann.

Zu Beginn hegten die Teilnehmenden an das neue Versorgungsprogramm vor allem Erwartungen hinsichtlich verbesserter Kontrolle, erhöhter Sicherheit und gesteigerter Motivation. Diese Erwartungen konnten teilweise bestätigt werden. Zudem erwarteten die Teilnehmenden eine Verbesserung der Adhärenz, unterstützt durch intrinsische und extrinsische Motivation; diese Erwartung erfüllte sich für knapp die Hälfte der Befragten. Bei etwa drei Vierteln der Teilnehmenden blieb die erhoffte Symptomverbesserung aus. Darüber hinaus berichteten einige Teilnehmende von negativen Effekten, insbesondere in Form von Stress und technischen Problemen. Insgesamt zeigte die Befragung, dass das Programm zwar in einigen Bereichen Erwartungen erfüllen konnte, jedoch auch Herausforderungen offenbarte.

## 5.2 Schlussempfehlung

Abschließend ist aus der Synthese der quantitativen sowie der qualitativen Ergebnisse zu entnehmen, dass direkte Effekte der Intervention auf das Auftreten von Exazerbationen, die Lungenfunktion oder die Kosten nicht innerhalb des Studienzeitraumes nachzuweisen waren. Die Interventionen, die engmaschige Kontrolle und die Betreuung in der Klinik hatten allerdings für viele Patientinnen und Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und einen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz bei der inhalativen Therapie. Als weitere Erkenntnis konnte in der Analyse des primären Endpunktes erstmalig ein positiver Effekt auf die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation sowie die Anzahl der Exazerbationen nachgewiesen werden, wenn sich die Therapieadhärenz im Studienverlauf erhöht.

In der globalen Betrachtung aller Ergebnisse lässt sich unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Nutzen-Abwägung aus evaluatorischer Sicht schlussfolgern, dass die connect CF-Intervention trotz des verbesserten Gesundheitszustandes aufgrund der CFTR-Modulatortherapie auf der Nutzenseite eine höhere Therapieadhärenz als in der Regelversorgung zur Folge hatte und dadurch das Exazerbationsrisiko verringert hat. Auf der Kostenseite haben sich die CF-assozierten (Gesamt-)Kosten durch die Intervention zwar nicht signifikant senken lassen, jedoch sind sie in jedem Fall nicht gestiegen. Demnach lässt sich resümieren, dass die Intervention, die zu einer erhöhten Adhärenz führt, kostenneutral durchgeführt werden kann.

Hinsichtlich der Empfehlung der conneCT CF Versorgungsform für eine Überführung in die Regelversorgung lässt sich daher Folgendes für die Versorgungskomponenten ableiten:

Für die Anwendung des telemedizinfähigen Verneblers, des Heimspirometers sowie der CF-Therapiemanagement-App wird aufgrund der gezeigten, positiven Effekte auf die Therapieadhärenz, die wiederum eine Reduktion des Exazerbationsrisikos mit sich bringt, sowie auf-

grund der positiven Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, eine Empfehlung ausgesprochen. Eine Grundvoraussetzung für die Überführung in die Regelversorgung ist hierbei die fortlaufende Optimierung der technischen Komponenten sowie die Schaffung einer Vergütungsgrundlage: Hier muss eine entsprechende Vergütung des Mehraufwands der Praxis erfolgen, die die anfänglichen Beratungen in Verbindung mit den Geräten und das regelmäßige Monitoring abbildet. Die Anwendung einer Heimspirometrie könnte insbesondere für Patientinnen und Patienten mit häufigen Exazerbationen relevant sein.

Die Effektivität des Coachings konnte in dem conneCT CF-Projekt nicht gezeigt werden. Deutlicher Verbesserungsbedarf zeigte sich zudem bezüglich der Videosprechstunden, die nur in geringem Maße durchgeführt wurden. In Anbetracht des Potenzials für die CF-Versorgung und die Kosteneinsparung wird daher eine weitere Evaluation einer CF-Videosprechstunde empfohlen. Demnach lässt sich für die Versorgungskomponenten des Coachings sowie der Videosprechstunde die Frage nach einer Empfehlung nicht abschließend beantworten.

#### **IV Literaturverzeichnis**

1. Burkhart M, Nährlich L. Patientenberichtsband: Zahlen, Daten & Fakten für Patienten & Angehörige. 2022.
2. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Berichtsband 2021: Deutsches Mukoviszidose-Register. 2022.
3. Müller FM, Bend J, Huttegger I, Möller A, Schwarz C, Abele-Horn M, et al. S3-Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose". Monatsschrift Kinderheilkunde. 2015;163(6):590-9.
4. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011. 2012.
5. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
6. Schwarz C, Eschenhagen P, Schütte H, Sparke C, Jagdhuhn M, Mainz J. Cystische Fibrose: Innovative Arzneimittel verlängern Lebenserwartung. Deutsches Ärzteblatt. 2021;118(50).
7. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Berichtsband 2020: Deutsches Mukoviszidose-Register. 2021.
8. European Medicines Agency. Fachinformation Kaftrio. 2020.
9. Heijermann HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-8.
10. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. New England Journal of Medicine. 2019;381(19):1809-19.
11. Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic

Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(3):311-20.

12. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;176(10):957-69.
13. Daniels T, Goodacre L, Sutton C, Pollard K, Conway S, Peckham D. Accurate Assessment of Adherence: Self-Report and Clinician Report vs Electronic Monitoring of Nebulizers. *Chest.* 2011;140(2):435-2.
14. Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(9).
15. Hoo ZH, Curley R, Campbell MJ, Walters SJ, Hind D, Wildman MJ. Accurate reporting of adherence to inhaled therapies in adults with cystic fibrosis: methods to calculate "normative adherence". *Patient preference and adherence.* 2016;10:887-900.
16. Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2006;5(3):177-85.
17. Kirkham HS, Staskon F, Hira N, McLane D, Kilgore KM, Parente A, et al. Outcome evaluation of a pharmacy-based therapy management program for patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(6):720-7.
18. Schreyögg J, Hollmeyer H, Bluemel M, Staab D, Busse R. Hospitalisation Costs of Cystic Fibrosis. *PharmacoEconomics.* 2006;24(10):999-1009.
19. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose: Ursache, Krankheitsbild und Therapie. 2021.
20. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. *Berichtsband 2017: Deutsches Mukoviszidose-Register.* 2018.
21. Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One.* 2013;8(12):e80633.
22. Lechtzin N, Mayer-Hamblett N, West NE, Allgood S, Wilhelm E, Khan U, et al. Home Monitoring of Patients with Cystic Fibrosis to Identify and Treat Acute Pulmonary Exacerbations. *eICE Study Results. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2017;196(9):1144-51.
23. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1:e36-8.
24. Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. Comparing Survival Curves. *Sample Size Tables for Clinical Studies* 2008. p. 84-101.
25. King DK, Shoup JA, Raebel MA, Anderson CB, Wagner NM, Ritzwoller DP, et al. Planning for Implementation Success Using RE-AIM and CFIR Frameworks: A Qualitative Study. *Front Public Health.* 2020;8:59.

26. Helfferich C. Die Qualität qualitativer Daten Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2009.
27. Burke LA, Miller MK. Phone Interviewing as a Means of Data Collection: Lessons Learned and Practical Recommendations. Forum Qualitative Sozialforschung / Forum: Qualitative Social Research. 2001;2(2).
28. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. MSOR connections. 2014;1.
29. Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual: CreateSpace; 2009.
30. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(10):163-9.
31. Schöffski O, Schulenburg J-M. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Heidelberg: Springer Berlin; 2007.
32. Bock JO, Brettschneider C, Seidl H, Bowles D, Holle R, Greiner W, et al. Ermittlung standardisierter Bewertungssätze aus gesellschaftlicher Perspektive für die gesundheitsökonomische Evaluation. Gesundheitswesen. 2015;77(01):53-61.
33. Mayring P, Fenzl T. Qualitative Inhaltsanalyse. In: Baur N, Blasius J, editors. Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2019. p. 633-48.
34. Rädiker S, Kuckartz U. Analyse qualitativer Daten mit MAXQDA. Wiesbaden: Springer VS Wiesbaden; 2018.
35. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) 2004 [Available from: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/KlinischePruefung/GCP-Verordnung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/KlinischePruefung/GCP-Verordnung.pdf?__blob=publicationFile) .
36. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. Memorandum 2013 [Available from: [https://www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/reden\\_stellungnahmen/download/empfehlung\\_wiss\\_praxis\\_1310.pdf](https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/empfehlung_wiss_praxis_1310.pdf).
37. Council for International Organizations of Medical Sciences, Organization WH. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects 2002 [Available from: [https://media.tghn.org/medialibrary/2011/04/CIOMS\\_International\\_Ethical\\_Guidelines\\_for\\_Biomedical\\_Research\\_Involving\\_Human\\_Subjects.pdf](https://media.tghn.org/medialibrary/2011/04/CIOMS_International_Ethical_Guidelines_for_Biomedical_Research_Involving_Human_Subjects.pdf)
38. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting randomized controlled trials. The CONSORT statement. Jama. 1996;276(8):637-9.
39. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007;335(7624):806-8.

40. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655.
41. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, et al. Gute Praxis Sekundäranalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. *Gesundheitswesen*. 2015;77(02):120-6.
42. Dietrich U, Thümmler K, Schütte U, Walter M, Kirch W. Memorandum III „Methoden für die Versorgungsforschung“, Teil 1 und Teil 2 des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung e.V. *Medizinische Klinik*. 2010;105(12):924-9.
43. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) 2008 [Available from: [https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Leitlinien\\_fuer\\_Gute\\_Epidemiologische\\_Praxis\\_GEP\\_vom\\_September\\_2018.pdf](https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Leitlinien_fuer_Gute_Epidemiologische_Praxis_GEP_vom_September_2018.pdf)].
44. Hoffmann W, Latza U, Terschüren C. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) - überarbeitete Fassung nach Evaluation. *Gesundheitswesen*. 2005;67(03):217-25.
45. Gesellschaft für Evaluation e.V. Standards der Deutschen Gesellschaft für Evaluation e.V. 2016.
46. Hartmann J, Krug G. Verknüpfung von personenbezogenen Prozess- und Befragungsdaten – Selektivität durch fehlende Zustimmung der Befragten? *Zeitschrift für ArbeitsmarktForschung*. 2009;42(2):121-39.
47. Pietsch K, Hoyler A, Frühe B, Kruse J, Schulte-Körne G, Allgaier A-K. Early Detection of Major Depression in Paediatric Care: Validity of the Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) and the Beck Depression Inventory-Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS). *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*. 2012;62.
48. Tomlinson OW, Barker AR, Denford S, Williams CA. Adapting, restarting, and terminating a randomised control trial for people with cystic fibrosis: Reflections on the impact of the COVID-19 pandemic upon research in a clinical population. *Contemp Clin Trials Commun*. 2024;39:101294.
49. Mukoviszidose e.V. Coronavirus (SARS-CoV-2, Covid-19) und Mukoviszidose: Erklärung des Mukoviszidose e.V. 2020 [
50. Wong CH, Smith S, Kansra S. Digital technology for early identification of exacerbations in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023(4).
51. Wildman MJ, O'Cathain A, Maguire C, Arden MA, Hutchings M, Bradley J, et al. Self-management intervention to reduce pulmonary exacerbations by supporting treatment adherence in adults with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2022;77(5):461-9.
52. Franz N, Rapp H, Hansen RN, Gold LS, Goss CH, Lechtzin N, et al. Health care costs related to home spirometry in the eICE randomized trial. *J Cyst Fibros*. 2022;21(1):61-9.

53. Guo J, Wang J, Zhang J, Fortunak J, Hill A. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(5):866-72.
54. Marshall LZ, Espinosa R, Starner CI, Gleason PP. Real-world outcomes and direct care cost before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation in commercially insured members with cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(6):599-606.
55. Nash EF, Choyce J, Carrolan V, Justice E, Shaw KL, Sitch A, et al. A prospective randomised controlled mixed-methods pilot study of home monitoring in adults with cystic fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2022;16:17534666211070133.
56. Compton M, Soper M, Reilly B, Gettle L, List R, Bailey M, et al. A Feasibility Study of Urgent Implementation of Cystic Fibrosis Multidisciplinary Telemedicine Clinic in the Face of COVID-19 Pandemic: Single-Center Experience. *Telemedicine and e-Health*. 2020;26(8):978-84.
57. Hoo ZH, Totton N, Waterhouse S, Lewis J, Girling C, Bradburn M, et al. Real-World Adherence Among Adults With Cystic Fibrosis Is Low: A Retrospective Analysis of the CFHealthHub Digital Learning Health System. *CHEST*. 2021;160(6):2061-5.
58. Fiebig D. Late Breaking Abstract – Making therapy behaviour transparent by using an app and a Blue-tooth® enabled electronic nebulizer, was found to increase therapy adherence. Oral presentation. The ERS International Congress; Milan2023.

## **V Anlagen**

- Anlage 1: Datenkatalog (gesperrt bis 30.11.2025)
- Anlage 2: Sensitivitätsanalyse: CFQ-R Kinder (gesperrt bis 30.11.2025)
- Anlage 3: Kostentabellen zur gesundheitsökonomischen Evaluation (gesperrt bis 30.11.2025)
- Anlage 4: Analyseergebnisse (gesperrt bis 30.11.2025)
- Anlage 5: Selbstentwickelte Erhebungsinstrumente (gesperrt bis 30.11.2025)