Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patiromer (Veltassa®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Modul 4 A

Hyperkaliämie bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **16**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 48
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 89
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 91
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 107
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 108
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 109
4.3.1.3.1.2 Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) – RCT ... 110

4.3.1.3.1.3 Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l – RCT ... 115
4.3.1.3.1.4 Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l ... 118
4.3.1.3.1.5 Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l ... 121
4.3.1.3.1.6 Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l ... 125
4.3.1.3.1.7 Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie ... 129
4.3.1.3.1.8 Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie ... 133
4.3.1.3.1.9 Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie ... 137
4.3.1.3.1.10 Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen ... 141
4.3.1.3.1.11 Sicherheit ... 145
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 162
4.3.1.3.2.1 Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) – RCT ... 177
4.3.1.3.2.2 Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie ... 179
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 181
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 188
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 188
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 188
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 188
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 189
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 189
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 191
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 191
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 191
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 191
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 192
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 192
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 194
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 196
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 199
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 201
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 217
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 219

4.3.2.3.3.1 Mortalität ... 220
4.3.2.3.3.2 Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l – weitere Untersuchungen ... 221
4.3.2.3.3.3 Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten – weitere Untersuchungen ... 224
4.3.2.3.3.4 Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten – weitere Untersuchungen ... 227
4.3.2.3.3.5 Sicherheit – weitere Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 248
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 349
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 353
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 353
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 357
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 372
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 373
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 373
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 373
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 373
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 374
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 388
4.7 Referenzliste ... 389
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 395
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 406
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 409
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 412
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 416
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 470

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie OPAL-HK und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ... 23

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN ... 28

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 39

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 40

Tabelle 4-5: Übersicht über die Patientencharakteristika der Studie OPAL-HK ... 50

Tabelle 4-6: Bewertung der sK-Laborwerte für den Endpunkt *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* ... 57

Tabelle 4-7: Bewertung der sK-Laborwerte für den Endpunkt *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* ... 57

Tabelle 4-8: Definition der Schweregrade der UE ... 63

Tabelle 4-9: Übersicht über die Patientencharakteristika der Studie AMETHYST-DN. ... 65

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95

Tabelle 4-16: Behandlungsalgorithmus für die ersten vier Wochen der Behandlungsperiode von Part A (OPAL-HK) ... 96

Tabelle 4-17: Behandlungsalgorithmus für die ersten vier Wochen von Part B (OPAL-HK) ... 98

Tabelle 4-18: Behandlungsalgorithmus für die zweiten vier Wochen von Part B (OPAL-HK) ... 99

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-23: Operationalisierung von *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* 110

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-25: Ergebnisse für *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-26: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* 115

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-29: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* 118

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-31: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-32: Operationalisierung von *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l* 121

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-34: Ergebnisse für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-35: Operationalisierung von *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l* 125

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-38: Operationalisierung von *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie* ... 129

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-41: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* ... 133

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135

Tabelle 4-44: Operationalisierung von *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* ... 137

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138

Tabelle 4-46: Ergebnisse für *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139

Tabelle 4-47: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen* ... 141

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143

Tabelle 4-50: Operationalisierung von *Sicherheit* ... 145

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Zusammenfassung aller UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 151

Tabelle 4-54: Ergebnisse für *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 155

Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156

Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 157

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Kardiale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 158

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 160

Tabelle 4-60: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension *Mortalität* und *Morbidität* der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-61: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit* I – *Zusammenfassung aller UE* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-62: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit* II – *UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-63: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit I*II – *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit I*V – *UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-65: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit V – SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* nach Geschlecht und Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 189

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 189

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 189

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 190

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 190

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 192

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 192

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 193

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Tabelle 4-79: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-85: Operationalisierung von *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* – weitere Untersuchungen 221

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Tabelle 4-87: Ergebnisse für *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Tabelle 4-88: Operationalisierung von *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* – weitere Untersuchungen 224

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-90: Ergebnisse für *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Tabelle 4-91: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* – weitere Untersuchungen 227

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Tabelle 4-93: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-94: Operationalisierung von *Sicherheit*– weitere Untersuchungen 230

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-96: Ergebnisse für *Zusammenfassung aller UE* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 232

Tabelle 4-97: Ergebnisse für *Zusammenfassung der UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-98: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 240

Tabelle 4-99: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 242

Tabelle 4-100: Ergebnisse für *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Tabelle 4-101: Ergebnisse für *SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind) nach Alter, Geschlecht und Geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline-Studienvisiten (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind) nach Alter, Geschlecht und Geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 255

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Zusammenfassung aller UE nach Alter, Geschlecht und Geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 330

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE *(nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie OPAL-HK und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 361

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN..... 366

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 372

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPAL-HK..... 416

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMETHYST-DN 434

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPAL-HK. 471

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMETHYST-DN 489

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l.* 124

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l.* 128

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie.* 132

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* 140

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Abbildung 4-9: Titrationsschema für die T1 Visite in der Behandlungsinitiierungsperiode. 207

Abbildung 4-10: Titrationsschema für Visiten T2-T8 in der Behandlungsinitiierungsperiode. 208

Abbildung 4-11: Titrationsschema für Visite T9 in der Langzeitbehandlungsperiode (1. Teil). 209

Abbildung 4-12: Titrationsschema für Visite T9 in der Langzeitbehandlungsperiode (2. Teil). 210

Abbildung 4-13: Flow-Chart zum Behandlungsabbruch/frühzeitiger Studienabbruch 211

Abbildung 4-14: Patientenfluss-Diagramm Studie OPAL-HK 433

Abbildung 4-15: Patientenfluss-Diagramm Studie AMETHYST-DN 469

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aldosteron-Antagonist
ACE(i)	Angiotensin-konvertierendes-Enzym(-Inhibitor)
ACR	Albumin- und Kreatinin-Ratio
aIRR	Zusammengefasstes Mortalitäts-adjustieren Inzidenzraten-Verhältnis (pooled mortality adjusted incidence rate ratio)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT_1	Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp 1
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat (Calcium Polystyrene Sulfonate)
CBC	Complete Blood Count
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
d	Day (Tag(e))
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
eCRF	electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abkürzung	**Bedeutung**
EKG	Elektrokardiogramm
einschl.	einschließlich
ET	Early Termination (vorzeitiger Abbruch)
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System
IXRS	Interactive Voice/Web Responding System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LIH	Lipämie Ikterus Hämolyse
LSM-Differenz	Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (Least-Square-Mean difference)
LTMP	Long-term Maintenance Period (Langzeitbehandlungsperiode)
m	männlich
m^2	Quadratmeter
Max.	Maximum
max.	maximal
MCC	Mikrokristalline Cellulose

Abkürzung	**Bedeutung**
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min.	Minimum
min.	minimal
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N’	Anzahl Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden
N’’	Anzahl Patienten in der Subgruppe
n. b.	nicht berechenbar
n. e.	nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
o. g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
p. o.	per os (oral)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol Population
q. d.	quaque die (pro Tag)
RAAS(i)	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(-Inhibitor)
Ri	Renin-Inhibitor
RCT	Randomized Controlled Trial
RLY5016	Patiromer Sorbitex Calcium for Oral Suspension
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

Abkürzung	**Bedeutung**
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
sK	Serumkaliumspiegel
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (Sodium Polystyrene Sulfonate)
SRB	Safety Review Board
SS	Safety Set
STD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tab.	Tabelle
TIP oder T	Treatment Initiation Period (Behandlungsinitiierungsperiode)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
USRDS	United States Renal Data System
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

In diesem Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patiromer (Veltassa®) zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden.

Im G-BA Beratungsgespräch vom 10.08.2016 wurde folgende zVT für Patiromer bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrades und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“.

Die Bewertung erfolgt basierend auf patientenrelevanten Endpunkten zu den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit*.

In der bibliographischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche konnte keine RCT und keine weitere Untersuchung identifiziert werden, deren Protokoll einen exakten Vergleich zur patientenindividuellen Therapie etabliert. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird gemäß § 5 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) basierend auf der bestverfügbaren Evidenz erfolgen. Es wird die pivotale Studie OPAL-HK für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer im Anwendungsgebiet herangezogen. Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer werden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. Die Studie OPAL-HK ist eine randomisierte, einfach verblindete, aktiv kontrollierte Studie (Abschnitt 4.3.1), während es sich bei der Studie AMETHYST-DN um eine randomisierte, offene Dosisfindungsstudie handelt (Abschnitt 4.3.2.3).

Datenquellen

Zur Identifizierung klinischer Studien mit Patiromer im Anwendungsgebiet wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), in der Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) und über das International Clinical Trials Registry Platform Suchportal der Word Health Organization (WHO) (ICTRP Search Portal; www.who.int/ictrp) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien gesucht.

Des Weiteren dienten interne Informationssysteme und Datenbanken der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH als Informationsquellen für Literatur zur Patientenrelevanz.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl einzubeziehender Studien erfolgte anhand von Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Population, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise:

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studien erfolgte in zwei Schritten.

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Studienebene

Zuerst wurde die methodische Qualität der Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erschien und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene

Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen vorlagen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Die Studien wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben und der Patientenfluss in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E). In diesem Rahmen erfolgte eine Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (*Allocation Concealment*), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Bewertungsgrundlage bildeten das Studienprotokoll, der Studienbericht, der statistische Analyseplan und die Studienpublikationen der jeweiligen Studie.

Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte wurden den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* zugeordnet (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Abschnitt 4.3.2.3.3) und zusammenfassend beschrieben (Abschnitt 4.3.1.3.3 und Abschnitt 4.3.2.4). Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da sich die dargestellten Studien bezüglich des Studiendesigns unterschieden. Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichstherapie, während OPAL-HK eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie ist.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studie OPAL-HK

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurden die pivotalen Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt. Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine zweiteilige, zwölf-wöchige, Phase III Studie. Im ersten Teil der Studie (Part A) wurden alle Studienteilnehmer mit Patiromer behandelt. Der zweite Teil (Part B) war randomisiert und formal Placebo-kontrolliert, jedoch war im Placebo-Arm die Anpassung der bestehenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor (RAASi)-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt. Aus diesem Grund wird im Folgenden die Studie als aktiv kontrolliert bezeichnet (Placebo+zVT).

In der Studie OPAL-HK war die Anwendung von Wirkstoffen erlaubt, die den Volumen- und Mineralhaushalt beeinflussen können. Voraussetzung war eine stabile Dosis für zumindest vier Wochen zu Studienbeginn und die Behandler-Intention, die Medikation und Dosis im Sinne einer Dauertherapie konstant zu halten. In den Studienunterlagen aufgeführte Wirkstoffgruppen sind u. a.:

- Schleifendiuretika, Thiazid-Diuretika, Triamteren, Amilorid
- Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente, Cyclooxigenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer)
- Nicht-selektive β-Blocker
- Digoxin-Präparate
- Bronchial-erweiternde Wirkstoffe: β-Sympathomimetika, Theophyllin-Präparate
- Heparine
- Synthetische Schilddrüsenhormon-Präparate.

Das Studienprotokoll weist darauf hin, dass Konstanz in der Begleitmedikation erwünscht ist. Bei medizinischer Indikation ist nach Maßgabe der behandelnden Ärzte während der Studie eine Änderung der Begleitmedikation im Sinne einer Optimierung der begleitenden Medikation jederzeit möglich. Das Studienprotokoll benennt ausdrücklich u. a.:

- Optimierung der antihypertensiven Medikation
- Optimierung der antidiabetischen Medikation
- Optimierung der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz
- Optimierung einer blutverdünnenden Therapie.

Das Studienprotokoll unterstützt somit das Prinzip einer nach Entscheidung der behandelnden Ärzte bestverfügbaren Begleittherapie im Sinne einer zVT. Ausdrücklich ausgenommen sind zwei Wirkstoffgruppen:

- Natrium- oder Calciumpolystyrolsulfonate (SPS bzw. CPS). Für Medikamente dieser Wirkstoffgruppe sind nach deutscher Fachinformation tägliche Kontrollen des Serumkaliumspiegels (sK) sowie engmaschige Kontrollen der Serumwerte für Natrium und Calcium sowie des Säure-Basen-Status vorgeschrieben. Anwendungsbeschränkungen bestehen für Patienten mit Niereninsuffizienz und für Patienten mit Hypertonie (vgl. deutsche Fachinformationen). Zudem wurde 2009 von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen wie Kolonnekrosen und anderer gastrointestinaler Nebenwirkungen ausgegeben.

- Natriumhydrogenkarbonat. Medikamente mit dem Wirkstoff Natriumhydrogenkarbonat sind in Deutschland in unterschiedlicher Dosierung und mit unterschiedlichen Indikationen auf dem Arzneimittelmarkt verfügbar. Anwendungsbeschränkungen bestehen für Patienten mit Hypertonie, Hypernatriämie und mit Störungen des Säure-Basen-Status (Alkalose). Während der Anwendung sind Serumelektrolyte und Säure-Basen-Status engmaschig zu kontrollieren.

In Part B der Studie OPAL-HK wiesen 100 % der Studienteilnehmer eine chronische Niereninsuffizienz, 46 % eine Herzinsuffizienz und 97 % Hypertonie auf. Aus den genannten Gründen war eine kontinuierliche Verabreichung von CPS/SPS oder Natriumhydrogenkarbonat bei den Studienteilnehmern in der Studie OPAL-HK nicht zu verantworten.

Mit den obengenannten, medizinisch begründeten Restriktionen erhielten die Studienteilnehmer in der Studie OPAL-HK weitgehend die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannte zVT.

Da lediglich Part B der OPAL-HK randomisiert und aktiv kontrolliert war, beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auf den Part B (Tabelle 4-1). Die 52-wöchige, offene Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN ist eine Phase II Studie, bei der die Teilnehmer, abhängig vom Baseline sK, in zwei Dosisgruppen randomisiert wurden (Tabelle 4-2). Die Studie AMETHYST-DN wird ergänzend zur Studie OPAL-HK herangezogen, da sie Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer zur Verfügung stellt.

Die Studie OPAL-HK nahm Patienten auf, die zwischen 18-80 Jahren alt waren, an einer chronischen Nierenerkrankung litten (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 und < 60 ml/min/1,73 m^2) und auf eine stabile Dosis mindestens eines RAASi (Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitor (ACEi), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder Aldosteron-Antagonisten (AA)) eingestellt waren. Zu Studienbeginn mussten die Patienten nachweislich an einer Hyperkaliämie (sK-Wert zum Screening 5,1 bis < 6,5 mmol/l) leiden. In Abhängigkeit vom sK durfte in Part B die Patiromer-Dosis und im Placebo-Arm die bestehende RAASi-Dosis der Patienten angepasst oder abgebrochen werden (Placebo+zVT). Die Titrationsalgorithmen sind detailliert in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 für Part B beschrieben.

In der Studie OPAL-HK wurden sowohl sK-basierte Endpunkte als auch Endpunkte erhoben, die die Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie aufgrund von Hyperkaliämie-Ereignissen betreffen. Gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-082) erachtet der G-BA den sK als Surrogatparameter und die Beibehaltung einer RAASi-Therapie per se nicht als patientenrelevanten Endpunkt.

Die Bestimmung der Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium ist regulärer Bestandteil der Basisevaluation im Rahmen klinisch-chemischer Analysen.

Hyperkaliämie verläuft in der Regel zunächst ohne Symptome. Muskelschwäche oder Störungen des Herzrhythmus – im Extremfall Kammerflimmern (unkoordinierte Aktion der Herzmuskelzellen) oder Asystolie (Herzstillstand) – können ohne vorhergehende Zeichen die klinische Erst-Manifestation einer kritischen Hyperkaliämie sein.

Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

Die Aufrechterhaltung der RAASi-Therapie wird als klinisch patientenrelevant angesehen, da sich die Wirkung dieser Therapie kardio- und nephroprotektiv auswirkt. Eine optimierte RAASi-Therapie ist bei herz- und niereninsuffizienten Patienten mit einer Mortalitätssenkung verbunden. Sowohl Endpunkte, die den sK betreffen, als auch RAASi-Modifikation-assoziierte Endpunkte basieren auf der Erhebung des sK-Wertes, welcher somit ein Surrogat für Mortalität und Morbidität darstellt. RAASi-Modifikation-assoziierte Endpunkte werden ebenfalls als Surrogatendpunkte für Mortalität gesehen.

Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 fassen die Ergebnisse der Studie OPAL-HK bzw. AMETHYST-DN zusammen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie OPAL-HK und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität	
Patiromer (N = 55)[a] vs. Placebo+zVT[b] (N = 52)[a]	
Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)	
Hauptanalyse (ITT-Population) N‘: 53 vs. 51 Baseline MW (STD): 4,52 (0,438) vs. 4,45 (0,347) Woche 4 MW (STD): 4,59 (0,498) vs. 5,16 (0,630) Veränderung zur Baseline MW (STD): 0,07 (0,631) vs. 0,70 (0,560) LSM-Differenz (SE): -0,64 (0,118); p-Wert (95 %-KI): < 0,0001 (-0,87; -0,40)	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l[c]	
N‘: 22 vs. 47 Häufigkeit: 40,0 % vs. 90,4 % RR (95 %-KI): 0,44 (0,32; 0,62); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l[c]	
N‘: 8 vs. 30 Häufigkeit: 14,5 % vs. 57,7 % RR (95 %-KI): 0,25 (0,13; 0,50); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 8 Tage HR (95 %-KI): 0,27 (0,16; 0,45); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 43 Tage HR (95 %-KI): 0,19 (0,09; 0,42); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 35 Tage HR (95 %-KI): 0,18 (0,09; 0,33); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie[c]	
N‘: 9 vs. 32 Häufigkeit: 16,4 % vs. 61,5 % RR (95 %-KI): 0,27 (0,14; 0,50); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 43 Tage HR (95 %-KI): 0,07 (0,02; 0,23); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen[e]	
N‘: 43 vs. 19 Häufigkeit: 78,2 % vs. 36,5 % RR (95 %-KI): 2,14 (1,46; 3,14); p = 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen[e]	
N‘: 14 vs. 6 Häufigkeit: 25,5 % vs. 11,5 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,92; 5,32); p = 0,0774	Nicht quantifizierbar
Sicherheit[c]	
Patiromer (N = 55)[f] vs. Placebo+zVT[b] (N = 52)[f]	
Jegliches UE	
Häufigkeit: 47,3 % vs. 46,2 % RR (95 %-KI): 1,02 (0,68; 1,54); p = 0,9077	Kein größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681	Kein größerer Schaden
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten	
Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681	Kein größerer Schaden
Therapie-bedingte UE	
Häufigkeit: 7,3 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,36; 9,89); p = 0,4504	Kein größerer Schaden
Schwere UE	
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860	Kein größerer Schaden

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860 SUE, das zum Tod führte Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860	Kein größerer Schaden
UE von besonderem Interesse	
Renale Ereignisse Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984 Allergische Reaktionen Häufigkeit: 0 % vs. 0 % RR (95 %-KI): n. b. (n. b.); p = n. b. Gastrointestinale Ereignisse Häufigkeit: 12,7 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241 Kardiale Ereignisse Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,2; 4,48); p = 0,9436 Veränderungen des Blutdrucks Häufigkeit: 0,0 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,14 (0,01; 2,56); p = 0,1113	Kein größerer Schaden
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit: 12,7 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,60; 8,08); p = 0,2323 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufigkeit: 7,3 % vs. 11,5 % RR (95 %-KI): 0,63 (0,19; 2,11); p = 0,4536 Herzerkrankungen Häufigkeit: 7,3 % vs. 7,7 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,25; 3,59); p = 0,9343 Untersuchungen Häufigkeit: 5,5 % vs. 7,7 % RR (95 %-KI): 0,71 (0,17; 3,02); p = 0,6417 Erkrankungen des Nervensystems Häufigkeit: 3,6 % vs. 9,6 % RR (95 %-KI): 0,38 (0,08; 1,86); p = 0,2323 Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436	Kein größerer Schaden

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gefäßerkrankungen Häufigkeit: 1,8 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,03; 2,93); p = 0,3104 Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufigkeit: 3,6 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 4,73 (0,23; 96,30); p = 0,4957 Psychiatrische Erkrankungen Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufigkeit: 1,8 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 2,84 (0,12; 68,17); p > 0,9999 Augenerkrankungen Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11.	
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit: 5,5 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 6,63 (0,35; 125,23); p = 0,2435 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681 Augenerkrankungen Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486 Erkrankungen des Nervensystems Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11.	

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)	
Chronische Nierenkrankheit Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984	Kein größerer Schaden
Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)	
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände Häufigkeit: 12,7 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11.	
Kardiale Ereignisse (nach SMQ und MedDRA Preferred Term ≥ 3 %)	
Kardiale Arrhythmien Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11.	
Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)	
Hypertonie Häufigkeit: 0,0 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 0,19 (0,01; 3,85); p = 0,2338 Hypotonie Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11.	
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11.	
a: Analyse-Set: ITT-Population. b: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie. c: OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. d: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. e: OR > 1, RR > 1 und ARR > 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. f: Analyse-Set: Safety-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Effektmodifikation in Subgruppen – OPAL-HK

In den Interaktionstests (Tabelle 4-60) lagen bei dem Subgruppencharakteristikum Region für den Endpunkt *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* (Tabelle 4-66) sowie für die Subgruppencharakteristika Geschlecht und Alter für den Endpunkt *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* (Tabelle 4-67) Belege für eine Interaktion vor. Für den Endpunkt *Sicherheit* lagen bei keinem Subgruppecharakteristikum Belege für eine Interaktion vor. Insgesamt wird in keiner der Subgruppen von einer relevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen. Die Effekte waren gleichgerichtet und entsprachen der Effektrichtung in der ITT-Population.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie AMETHYST-DN

Zur Unterstützung der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante AMETHYST-DN-Studie herangezogen (Tabelle 4-2). Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine Phase II Dosisfindungsstudie, bei der die Studienteilnehmer abhängig von dem sK-Wert zur Baseline in zwei Strata (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l; Stratum 2: sK > 5,5-> 6,0 mmol/l) randomisiert wurden, die jeweils drei Dosisgruppen beinhaltete. Ziel dieser Dosisfindungsstudie war die Erhebung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Patiromer-Therapie bei der Behandlung einer Hyperkaliämie bei Patienten mit Bluthochdruck und diabetischer Nephropathie, die ACEi und/oder ARB zum Teil in Kombination mit Spironolacton, erhielten. Des Weiteren sollte die kontinuierliche Anwendung von oral verabreichtem Patiromer untersucht werden.

Die Studie untergliederte sich in zwei Behandlungsperioden: eine achtwöchige Behandlungsinitiierungsperiode (TIP) und eine Langzeitbehandlungsperiode (LTMP) über 44 Wochen (Tabelle 4-80). Die gesamte Behandlungsperiode hatte eine Dauer von 52 Wochen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN

Endpunkt	**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**			
Morbidität				
	n	**Stratum 1 (sK > 5,0-5,5 mmol/l) (N = 180)[a] MW (STD)**	**n**	**Stratum 2 (sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a] MW (STD)**
Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l				
Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l	178	256,5 (78,17)	66	245,0 (75,76)
Standardisierte Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l		0,90 (0,133)		0,88 (0,136)

Endpunkt		**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**		
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten				
		143	Baseline (T0): 5,13 (0,248) Woche 52: 4,64 (0,396) Differenz zur Baseline: -0,49 (0,441)	49	Baseline (T0): 5,63 (0,285) Woche 52: 4,59 (0,413) Differenz zur Baseline: -1,03 (0,480)
Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten					
		n	**Stratum 1 (sK > 5,0-5,5 mmol/l) (N = 222)[b] Häufigkeit (%)**	**n**	**Stratum 2 (sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) (N = 84)[b] Häufigkeit (%)**
		222	1,4	84	4,8
Sicherheit					
		Stratum 1 (sK > 5,0-5,5 mmol/l) (N = 220)[c] Häufigkeit (%)		**Stratum 2 (sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) (N = 84)[c] Häufigkeit (%)**	
Jegliches UE		66,4		77,4	
SUE		13,2		17,9	
UE, die zum Tod führten		4,1		7,1	
UE, die zum Therapieabbruch führten		9,1		9,5	
Therapie-bedingte UE		17,3		26,2	
UE von besonderem Interesse	Renale Ereignisse	7,3		19,0	
	Kardiovaskuläre Ereignisse	15,0		15,5	
	Allergische Reaktionen	1,4		0,0	
	Gastrointestinale Ereignisse	16,4		21,4	
	UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten	46,8		54,8	
	Klinisch signifikante UE des Blutdrucks	10,0		14,3	

Endpunkt		**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**	
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)[d]	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17,7	23,8
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15,5	28,6
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16,8	21,4
	Herzerkrankungen	15,0	17,9
	Gefäßerkrankungen	10,5	15,5
	Erkrankungen der Niere und Harnwege	7,3	19,0
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10,5	9,5
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)[d]	Chronische Nierenerkrankung	6,8	17,9
	Herzrhythmus-störungen	11,4	7,1
	Hypertonie	7,3	11,9
	Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	15,0	21,4
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)[e]	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,8	4,8
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,4	3,6
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)[d]	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9,5	13,1
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7,3	14,3

Endpunkt		**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**	
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)[f]	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5	2,4
	Herzerkrankungen	2,3	8,3
	Gefäßerkrankungen	2,3	0,0
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,4	6,0
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,3	4,8

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind.
b: Analyse Set: alle randomisierten Studienteilnehmer.
c: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
d: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 10 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term (Abschnitt 4.3.2.3.3.5).
e: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 3 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term (Abschnitt 4.3.2.3.3.5).
f: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 2 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term (Abschnitt 4.3.2.3.3.5).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Effektmodifikation in Subgruppen – AMETHYST-DN

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.6). Es erfolgte keine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere, da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3 nachvollzogen werden.

Die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten für die a priori definierten Subgruppen der beschriebenen Endpunkte diente ausschließlich der transparenten Darlegung und kann nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes genutzt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN

In der Studie OPAL-HK konnte gezeigt werden, dass Patiromer bei der Behandlung der Hyperkaliämie und Aufrechterhaltung eines stabilen sK-Wertes überzeugende Resultate vorweist. In derselben Studie (Part B) wurde gezeigt, dass bei Fortführung der Patiromer-Therapie eine Stabilisierung der sK-Werte eintrat, wohingegen bei Beendigung der Patiromer-Therapie ein Wiederauftreten der Hyperkaliämie zu beobachten war. Die mittlere Erhöhung des sK bis Woche vier von Part B war in der Placebo+zVT-Gruppe signifikant höher als in der Patiromer-Gruppe (Kleinste-Quadrat-Mittelwert-Differenz (LSM-Differenz) (Standardfehler (SE)): -0,64 (0,118); 95 %-Konfidenzintervall (KI): -0,87; -0,40; $p < 0,0001$). Eine wiederkehrende Hyperkaliämie erfolgte in der Placebo+zVT-Gruppe bis Woche acht bei 61,5 %, während dies lediglich bei 16,4 % der Patienten unter Behandlung mit Patiromer berichtet wurde. Bei Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe trat signifikant schneller eine wiederkehrende Hyperkaliämie auf. Bis Woche acht wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer wiederkehrenden Hyperkaliämie nicht erreicht, wohingegen die mediane Zeit in der Placebo+zVT-Gruppe 35 Tage betrug (Tabelle 4-1). Die Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN unterstützen die Resultate der Studie OPAL-HK (Tabelle 4-2). Über einen Zeitraum von 52 Wochen konnte der sK-Wert im Normbereich gehalten werden (Tabelle 4-90).

Die Beibehaltung der RAASi-Therapie ist für die Reduktion der Morbidität mindestens genauso wichtig. In der Studie OPAL-HK konnte die RAASi-Therapie bei signifikant mehr Patienten, die mit Patiromer behandelt wurden, aufrechterhalten werden. 78,2 % der Patienten im Patiromer-Arm nahmen bis Woche acht jegliche RAASi-Dosis ein, während dies bei 36,5 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm zutraf (Tabelle 4-1).

In beiden referierten Studien sind mehrere Effekte in vergleichbarer Stärke nachweisbar: (1) die Wirksamkeit in Bezug auf die aus klinischer Sicht patientenrelevanten Endpunkte, die die Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie aufgrund von Hyperkaliämie-Ereignissen betreffen (Studie OPAL-HK), (2) die sK-basierten Endpunkte, (3) die Praktikabilität der Therapie (keine tägliche Laborkontrolle erforderlich), (4) die sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Patiromer. Der letztgenannte Punkt wird im Folgenden weiter ausgeführt.

In der Studie OPAL-HK konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen zwischen der Patiromer- und Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Insgesamt traten 47,3 % unerwünschte Ereignisse (UE) in der Patiromer- und 46,2 % in der Placebo+zVT-Gruppe auf. Bei jeweils 1,8 % im Patiromer-Arm und 1,9 % im Placebo+zVT-Arm führten UE zu einem Therapieabbruch oder einer Modifikation der Therapie. Therapie-bedingte UE kamen bei 7,3 % der Patienten in der Patiromer-Gruppe und bei 3,8 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe vor. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei Patienten, die mit Patiromer behandelt wurden, nicht auf im Vergleich zu 1,9 % Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe. Unter Patiromer traten keine Todesfälle auf, während in der Placebo+zVT-Gruppe bei einem Patienten ein SUE zum Tod führte. Gastrointestinale (12,7 % vs. 3,8 %) und kardiale Ereignisse (5,5 % vs. 5,8 %) wurden unter UE von besonderem Interesse am häufigsten beobachtet (Tabelle 4-1).

In der Studie AMETHYST-DN wurde bei 66,4 % in Stratum 1 und 77,4 % in Stratum 2 mindestens ein UE berichtet. UE, die zum Therapieabbruch führten wurden bei 9,1 % bzw. 9,5 % der Patienten beobachtet. Therapie-bedingte UE kamen bei 17,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 26,2 % der Patienten in Stratum 2 vor. SUE zeigten sich bei 13,2 % bzw. 17,9 %. Neun Patienten (4,1 %) in Stratum 1 und sechs Patienten (7,1 %) in Stratum 2 verstarben aufgrund von UE. Von den 15 Toten verstarben sieben durch plötzlichen Herztod und vier durch einen akuten Myokardinfarkt. Bei keinem der Verstorbenen stand der Tod im Zusammenhang mit einer Hypo- oder Hyperkaliämie. Von den elf Patienten, die aufgrund von plötzlichem Herztod oder Myokardinfarkt starben, hatten zehn Patienten Herzerkrankungen in ihrer Vorgeschichte. Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten (Stratum 1: 46,8 %; Stratum 2: 54,8 %). Renale Ereignisse zeigten sich in Stratum 1 bei 7,3 % und in Stratum 2 bei 19,0 % der Patienten, kardiovaskuläre Ereignisse bei 15,0 % bzw. 15,5 % der Patienten, gastrointestinale Ereignisse bei 16,4 % bzw. 21,4 % der Patienten und klinisch signifikante UE des Blutdrucks wurden bei 10,0 % bzw. 14,3 % der Patienten berichtet (Tabelle 4-2).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Sowohl bei der systematischen bibliographischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2) als auch bei der Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3) wurden keine vergleichenden Studien, die Patiromer mit der vom G-BA benannten zVT vergleicht, mit Patiromer identifiziert. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgte gemäß § 5 Abs. 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz. Es wurde die pivotale Studie OPAL-HK für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer im Anwendungsgebiet herangezogen.

Die Hauptziele in der Studie OPAL-HK waren die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von Hyperkaliämie (Part A), die Evaluation des Effektes der Absetzung von Patiromer auf die sK-Kontrolle, die Bewertung, ob eine chronische Behandlung mit Patiromer eine wiederkehrende Hyperkaliämie vermeidet und die Bereitstellung von aktiv kontrollierten Sicherheitsdaten (Part B). Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. Ziel dieser Studie war, die optimale Anfangsdosis Patiromer zu bestimmen, die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer zu untersuchen und die chronische Anwendung von Patiromer zu evaluieren.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* basiert auf der qualitativ hochwertigen Studie OPAL-HK mit Evidenzstufe Ib. Die Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN mit der Evidenzstufe IV unterstützt die Studie OPAL-HK zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer. Zur Beurteilung wurden in beiden Studien patientenrelevante Endpunkte herangezogen.

Das Therapieziel der Behandlung der Hyperkaliämie ist die rasche Senkung des sK in den Normbereich und dessen Aufrechterhaltung im physiologisch normalen Bereich. Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

Den Patienten unter hohem Hyperkaliämie-Risiko stehen derzeit unzureichende langfristige Hyperkaliämie-Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Anpassung oder der Abbruch der RAASi-Therapie ist bei diesen Patienten oft unvermeidbar. Dies kann sich jedoch ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirken und das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko aufgrund einer suboptimalen RAASi-Therapie erhöhen. Folglich besteht in Deutschland ein therapeutischer Bedarf nach einer neuen Therapie, die sowohl eine langfristige Behandlung der Hyperkaliämie als auch eine maximal patientenindividuell dosierte RAASi-Therapie erlaubt.

Die Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN demonstrieren, dass Patiromer durch die Fähigkeit den sK effektiv zu senken und langfristig im Normbereich aufrecht zu erhalten, eine neue Therapiealternative für die Behandlung von Patienten, die unter erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko stehen, darstellt (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2). Patiromer bietet außerdem als Komedikation die Möglichkeit der optimierten RAASi-Therapie (Tabelle 4-1), was sich günstig auf den Krankheitsverlauf von nieren- und herzinsuffizienten Patienten auswirken kann und zudem das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko senkt. In der Studie OPAL-HK konnte gezeigt werden, dass es keinen größeren Schaden für Patiromer verglichen mit Placebo+zVT gab (Tabelle 4-1). Die Langzeitdaten zu Patiromer aus der Studie AMETHYST-DN demonstrieren, dass eine Behandlung mit Patiromer über 52 Wochen sicher und gut verträglich ist (Tabelle 4-2).

Zusammengefasst weist Patiromer ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf. Jedoch ist auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Evidenz keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. Aus diesem Grund wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit einer Hyperkaliämie abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In diesem Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patiromer (Veltassa®) zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen bewertet werden.

Patiromer wird gemäß Fachinformation einmal täglich als orale Suspension verabreicht. Die initiale Dosis von 8,4 g pro Tag kann wöchentlich um 8,4 g bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g pro Tag erhöht werden (1).

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patiromer sollen im Vergleich zu der vom G-BA genannten zVT erfolgen. Im G-BA Beratungsgespräch vom 10.08.2016 wurde folgende zVT für Patiromer bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrades und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen“ (2).

Bei besonderer Schwere der Hyperkaliämie oder unzureichender Wirkung der oben genannten patientenindividuellen Therapiemaßnahmen, sind Hämodialyseverfahren in die Behandlungsmaßnahmen mit einzubeziehen. Dies gilt im Einzelfall sowohl für die kurzfristige Durchführung von Akutdialysen als auch für die rechtzeitige Aufnahme von Patienten in ein regelmäßiges Dialyseprogramm.

Die Bewertung erfolgt basierend auf patientenrelevanten Endpunkten zu den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit*.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens wird gemäß § 5 Abs. 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz erfolgen (3). Es wird die pivotale Studie OPAL-HK für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer im Anwendungsgebiet herangezogen. Ergänzend dazu werden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. Die Studie OPAL-HK ist eine randomisierte, einfach verblindete, aktiv kontrollierte Studie (Abschnitt 4.3.1), während es sich bei der Studie AMETHYST-DN um eine randomisierte, offene Dosisfindungsstudie handelt (Abschnitt 4.3.2.3).

Die für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte der Studie OPAL-HK sind:

- Veränderung des Baseline sK:
  - zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
  - oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie
- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie
- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie:
  - die jegliche RAASi-Dosis einnahmen
  - die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

- Sicherheit.

Die relevanten Endpunkte der Studie AMETHYST-DN sind:

- Interpolierte Zeit (Langzeitbehandlungsperiode (LTMP)) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten
- Sicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit Patiromer

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Hyperkaliämie	Patienten, die nicht der Definition des Einschlusskriteriums entsprechen	Gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Patiromer	Keine Intervention mit Patiromer	Gemäß Fachinformation (1), Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrades und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.	Andere Vergleichstherapie	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach § 6 VerfO (3), gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2) (Modul 3)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen werden können	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (4)
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Keine RCT (Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien)	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Absatz 3 VerfO (3)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen (5)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit Patiromer

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Hyperkaliämie	Patienten, die nicht der Definition des Einschlusskriteriums entsprechen	Gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Patiromer	Keine Intervention mit Patiromer	Gemäß Fachinformation (1) Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach § 6 VerfO (3), gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2) (Modul 3)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen werden können	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen	Auswahl der Nutzendi-mensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (4)
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Absatz 3 VerfO (3)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen (5)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit Patiromer

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane* über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10.01.2018). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suche wurde nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach Studien mit Patiromer (RCT und weitere Untersuchungen)

Für die Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), die Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) und das International Clinical Trials Registry Platform Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal; www.who.int/ictrp) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung gesichtet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, statistischen Analyseplan und Studienbericht herangezogen und miteinander verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik (auch von Interimsanalysen) und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einordnung als “niedrig verzerrt“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als “niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT Statements 2010 beschrieben. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT Flow Chart in Anhang 4-E dargestellt. Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan und Studienbericht) entnommen.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurden die pivotalen Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN im vorliegenden Dokument als bestverfügbare Evidenz dargestellt.

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine zweiteilige, zwölf-wöchige, Phase III Studie. Im ersten Teil der Studie (Part A) wurden alle Studienteilnehmer mit Patiromer behandelt. Der zweite Teil (Part B) war randomisiert und aktiv kontrolliert (Abschnitt 4.3.1). Der zweite Teil (Part B) war randomisiert und formal Placebo-kontrolliert, jedoch war im Placebo-Arm die Anpassung der bestehenden RAASi-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt. Aus diesem Grund wird im Folgenden die Studie als aktiv kontrolliert bezeichnet (Placebo+zVT). In der Studie OPAL-HK war die Anwendung von Wirkstoffen erlaubt, die den Volumen- und Mineralhaushalt beeinflussen können. Voraussetzung war eine stabile Dosis für zumindest vier Wochen zu Studienbeginn und die Behandler-Intention, die Medikation und Dosis im Sinne einer Dauertherapie konstant zu halten. Aufgeführte Wirkstoffgruppen sind u. a.:

- Schleifendiuretika, Thiazid-Diuretika, Triamteren, Amilorid
- Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente, Cyclooxigenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer)
- Nicht-selektive β-Blocker
- Digoxin-Präparate
- Bronchial-erweiternde Wirkstoffe: β-Sympathomimetika, Theophyllin-Präparate

- Heparine
- Synthetische Schilddrüsenhormon-Präparate.

Das Studienprotokoll weist darauf hin, dass Konstanz in der Begleitmedikation erwünscht ist. Bei medizinischer Indikation ist nach Maßgabe der behandelnden Ärzte während der Studie eine Änderung der Begleitmedikation im Sinne einer Optimierung der begleitenden Medikation jederzeit möglich. Das Studienprotokoll benennt ausdrücklich u. a.:

- Optimierung der antihypertensiven Medikation
- Optimierung der antidiabetischen Medikation
- Optimierung der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz
- Optimierung einer blutverdünnenden Therapie.

Das Studienprotokoll unterstützt somit das Prinzip einer nach Entscheidung der behandelnden Ärzte best verfügbaren Begleittherapie im Sinne einer zVT. Ausdrücklich ausgenommen sind zwei Wirkstoffgruppen:

- Natrium- oder Calciumpolystyrolsulfonate (SPS bzw. CPS). Für Medikamente dieser Wirkstoffgruppe sind nach deutscher Fachinformation tägliche Kontrollen des Serumkaliumspiegels (sK) sowie engmaschige Kontrollen der Serumwerte für Natrium und Calcium sowie des Säure-Basen-Status vorgeschrieben. Anwendungsbeschränkungen bestehen für Patienten mit Niereninsuffizienz und für Patienten mit Hypertonie (6, 7). Zudem wurde 2009 von der FDA eine Warnung bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen wie Kolonnekrosen und anderer gastrointestinaler Nebenwirkungen ausgegeben (8).
- Natriumhydrogenkarbonat. Medikamente mit dem Wirkstoff Natriumhydrogenkarbonat sind in Deutschland in unterschiedlicher Dosierung und mit unterschiedlichen Indikationen auf dem Arzneimittelmarkt verfügbar. Anwendungsbeschränkungen bestehen für Patienten mit Hypertonie, Hypernatriämie und mit Störungen des Säure-Basen-Status (Alkalose). Während der Anwendung sind Serumelektrolyte und Säure-Basen-Status engmaschig zu kontrollieren.

In Part B der Studie OPAL-HK wiesen 100 % der Studienteilnehmer eine chronische Niereninsuffizienz, 46 % eine Herzinsuffizienz und 97 % Hypertonie auf. Aus den genannten Gründen war eine kontinuierliche Verabreichung von CPS/SPS oder Natriumhydrogenkarbonat bei den Studienteilnehmern in der Studie OPAL-HK nicht zu verantworten.

Mit den obengenannten, medizinisch begründeten Restriktionen erhielten die Studienteilnehmer in der Studie OPAL-HK weitgehend die vom G-BA benannte zVT.

Da lediglich Part B der OPAL-HK randomisiert und aktiv kontrolliert war, beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auf den Part B. Die Patienten- und Studiencharakteristika werden für Part A und Part B dargestellt. Die 52-wöchige, offene Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN ist eine Phase II Studie, bei der die Teilnehmer, abhängig vom Baseline sK, in zwei Dosisgruppen randomisiert wurden (Abschnitt 4.3.2.3).

Im Folgenden wird die Beschreibung der Patientencharakteristika (OPAL-HK: Part A und Part B) sowie die Operationalisierung und Validierung der patientenrelevanten Endpunkte getrennt für die Studie OPAL-HK (Part B) und AMETHYST-DN vorgenommen, da diese aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nicht zusammengefasst werden können.

Studie OPAL-HK

Patientencharakteristika

Die folgenden Baseline-Patientencharakteristika der Studie OPAL-HK werden im vorliegenden Dossier dargestellt (Tabelle 4-5) (9).

Tabelle 4-5: Übersicht über die Patientencharakteristika der Studie OPAL-HK.

Patientencharakteristikum/Ausprägung	**Statistisches Maß**
Demographische Charakteristika	
Geschlecht	
männlich	n (%)
weiblich	n (%)
Alterskategorie	
< 65 Jahre	n (%)
≥ 65 Jahre	n (%)
≥ 75 Jahre	n (%)
Ethnie	
kaukasisch	n (%)
afroamerikanisch	n (%)
indianische Ureinwohner Amerikas/ Ureinwohner Alaskas	n (%)
Ethnizität	
nicht hispanisch oder Latino	n (%)
hispanisch oder Latino	n (%)
Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus	
Chronische Niereninsuffizienz	
Stadium 2	n (%)
Stadium 3a	n (%)
Stadium 3b	n (%)
Stadium 4	n (%)
Diabetes mellitus Typ 2	n (%)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistisches Maß
Herzinsuffizienz	
NYHA Klasse I	n (%)
NYHA Klasse II	n (%)
NYHA Klasse III	n (%)
Hypertonie	n (%)
Max. RAASi-Dosis	n (%)
Nicht max. RAASi-Dosis	n (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, Tab. 21-28	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen. Zur Nutzendimension der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* wurden keine Endpunkte in der Studie OPAL-HK erhoben (9-11). Es wird aber davon ausgegangen, dass allein schon der Wegfall der gemäß Fachinformation erforderlichen täglichen Blutabnahme und Laborkontrollen des sK bei Patienten, die derzeit mit CPS (6) oder SPS (7) behandelt werden, mit einem Zugewinn an Lebensqualität einhergeht.

Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie OPAL-HK nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit (Abschnitt 4.3.1.3.1.11) dargestellt.

Morbidität

Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzendimension *Morbidität* wurden die folgenden Endpunkte herangezogen:

- Veränderung des Baseline sK:
  - zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
  - oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l

- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie
- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie
- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie:
    - die jegliche RAASi-Dosis einnahmen
    - die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen.

Patientenrelevanz

Gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-082) erachtet der G-BA den sK als Surrogatparameter und die Beibehaltung einer RAASi-Therapie per se nicht als patientenrelevanten Endpunkt (2). Die Bestimmung der Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium ist regulärer Bestandteil der Basisevaluation im Rahmen klinisch-chemischer Analysen. Hyperkaliämie verläuft in der Regel zunächst ohne Symptome. Muskelschwäche oder Störungen des Herzrhythmus – im Extremfall Kammerflimmern (unkoordinierte Aktion der Herzmuskelzellen) oder Asystolie (Herzstillstand) – können ohne vorhergehende Zeichen die klinische Erst-Manifestation einer kritischen Hyperkaliämie sein (12-16). Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

Die Aufrechterhaltung der RAASi-Therapie wird als klinisch patientenrelevant angesehen, da sich die Wirkung dieser Therapie kardio- und nephroprotektiv auswirkt (17, 18). Eine optimierte RAASi-Therapie ist bei herz- und niereninsuffizienten Patienten mit einer Mortalitätssenkung verbunden (19-24). Sowohl Endpunkte, die den sK betreffen, als auch RAASi-Modifikation-assoziierte Endpunkte basieren auf der Erhebung des sK-Wertes, welcher somit ein Surrogat für Mortalität und Morbidität darstellt. RAASi-Modifikation-assoziierte Endpunkte werden ebenfalls als Surrogatendpunkte für Mortalität gesehen.

Auf die Begründung der Vorlage dieser Surrogatparameter wird in Abschnitt 4.5.4 genauer eingegangen.

Da die Studie OPAL-HK darauf ausgelegt war die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer zu untersuchen und dementsprechend keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden, werden die im Dossier aufgeführten Endpunkte unter Morbidität dargestellt.

In der Studie OPAL-HK wurden sowohl sK-basierte Endpunkte als auch Endpunkte erhoben, die die Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie aufgrund von Hyperkaliämie-Ereignissen betreffen. Im Folgenden wird die Beschreibung der Patientenrelevanz für die sK-basierten und RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte jeweils zusammengefasst, da sich die einzelnen Endpunkte auf den sK-Wert beziehen bzw. auf die sK-basierte Modifikation oder Aufrechterhaltung der RAASi-Therapie.

Patientenrelevanz der sK-basierten Endpunkte

Die Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte:

- Veränderung des Baseline sK:
  - zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
  - oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

wird zusammengefasst, da alle Endpunkte auf der Bewertung des sK basieren und somit eine Beurteilung der sK-Senkung und Aufrechterhaltung des sK im Normbereich herangezogen werden können.

Die Änderung des sK und die Zeit im normokaliämischen Bereich gibt wieder, wie effektiv der sK gesenkt und stabil gehalten werden kann. Ziel der Behandlung der Hyperkaliämie ist die Senkung des sK in den Normbereich und die dauerhafte Stabilisierung des sK innerhalb des Normbereichs zur Vermeidung von hyperkaliämischen Episoden. Daher entspricht es dem klinischen Alltag, dass schon ein erhöhter sK behandelt wird, auch wenn noch keine Symptome bestehen.

Durch Hyperkaliämie kann es zu Muskelschwäche, Paralyse und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern kommen, die zum Tod führen können (25-27). Klinische Studien konnten zeigen, dass ein erhöhter sK mit kardiovaskulären Ereignissen, Hospitalisierung und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht (für eine detaillierte Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 4.5.4) (25, 28-31). Ein dauerhaft stabiler sK im Normbereich reduziert demnach Hospitalisierungen und kardiovaskuläre Ereignisse und senkt das Mortalitätsrisiko. Daher ist die Änderung des sK als klinisch patientenrelevant einzustufen.

Patientenrelevanz der RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte

Die Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte:

- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie
- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie:
  - die jegliche RAASi-Dosis einnahmen
  - die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

wird zusammengefasst, da die genannten Endpunkte auf die Bewertung der Modifikation oder Aufrechterhaltung der RAASi-Therapie basieren und deshalb Aufschluss über die sK-basierte RAASi-Anpassung geben.

Die Einnahme von RAASi ist die Therapie der Wahl zur Behandlung von Herz- und Niereninsuffizienz. Aufgrund des mit der RAASi-Einnahme verbundenen erhöhten Hyperkaliämie-Risikos (24, 32, 33), raten Leitlinien zur Vorsicht bei einer grenzwertigen Hyperkaliämie. Kardiologische und nephrologische Leitlinien empfehlen niedrige Anfangsdosen der RAASi-Therapie und sorgfältiges Monitoring, wenn der sK > 5,0 mmol/l liegt (34-36) und raten zur Reduktion oder dem temporären Aussetzen einer RAASi-Therapie bei einem sK > 5,5 mmol/l (37, 38) bzw. > 6,0 mmol/l (35, 39). Die Warnung vor Hyperkaliämie, speziell bei Medikation mit AA, findet sich auch in Empfehlungen des G-BA (40). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berichtet in dem Abschlussbericht zur systematischen Leitlinien-Recherche für chronische Herzinsuffizienz, dass bei Therapie mit Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp 1 (AT_1)-Antagonisten und mit AA die Kalium-Werte regelmäßig überwacht werden sollen. Vier Leitlinien raten wegen des Hyperkaliämie-Risikos von dem routinemäßigen Einsatz einer Dreifachkombination aus ACEi, AT_1-Antagonisten und AA ab; dies wird als relevant für das Disease-Management-Programm angesehen (41).

Inhibitoren des RAAS werden zur Blutdrucksenkung und zur Verzögerung des Fortschreitens einer Nieren- oder Herzinsuffizienz eingesetzt (20, 42). Bei niereninsuffizienten Patienten wirken sich RAASi nierenschützend aus und sind mit Überlebensvorteilen verbunden (20, 21). Klinische Studien zeigen, dass eine optimierte RAASi-Therapie bei herz- und niereninsuffizienten Patienten mit einer Mortalitätssenkung verbunden ist (für eine detaillierte Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 4.5.4) (17, 18 , 19, 22).

Epstein und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten mit einer empfohlenen maximalen RAASi-Dosierung eine niedrigere Mortalitäts- und Morbiditätsrate hatten als solche Patienten mit einer submaximalen Dosierung (17, 18).

Ein stabiler sK-Wert im Normbereich ermöglicht eine optimierte RAASi-Therapie, was sich kardio- und nephroprotektiv auswirkt (43-45).

Aus diesen Gründen sollte eine patientenindividuell angepasste maximale RAASi-Dosierung unbedingt angestrebt werden. Die RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte sind deshalb als klinisch patientenrelevant einzustufen.

Validierung

Die Validierung der Endpunkte den sK-Wert betreffend und RAASi-Modifikation-assoziierter Endpunkte wird zusammengefasst. Beide Endpunktkategorien basieren auf der Erhebung des sK-Wertes. Die Erhaltung der RAASi-Therapie führt zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos. Formale Validierungsstudien für beide Endpunktkategorien existieren nicht. Jedoch gilt der Zusammenhang zwischen einer submaximalen RAASi-Dosierung und einer erhöhten Mortalitätsrate in der Fachliteratur als belegt (Abschnitt 4.5.4) (17-19, 22, 25, 28-31).

Operationalisierungen der sK-basierten Endpunkte

Die nachfolgenden Beschreibungen der Operationalisierungen beziehen sich auf den Part B der Studie OPAL-HK. Die allgemeine Erhebung des sK wird einleitend beschrieben und bezieht sich auf alle nachfolgenden sK-basierten Endpunkte. Der Umgang mit hämolysierten Blutproben wird an dieser Stelle beschrieben und ist für alle Endpunkte zutreffend.

Allgemeine Erhebung des sK

Von den Studienpatienten wurden Blutproben durch Venenpunktion von medizinisch qualifiziertem Personal entnommen. Die Entnahme erfolgte standardisiert. Die Blutproben wurden im Lokallabor und im festgelegten Zentrallabor untersucht. Zielwert der Untersuchung ist die Serumkaliumkonzentration, angegeben in mmol/l. Die erhaltenen Werte wurden vom Prüfarzt in das electronic Case Report Form (eCRF) übertragen.

Der sK wurde zentral in den MEDPACE Laboratorien Cincinnati (für United States of America (USA)) und Leuven (für alle anderen Länder) bestimmt. Die Untersuchungen wurden auf einem Olympus-Gerät mit der Technologie der ionen-selektiven Elektrode durchgeführt. Lokal wurde der sK mit der Standard-Methode der jeweiligen Institution bestimmt.

Es wurden insgesamt drei Blutproben zur Baseline im Lokallabor erhoben. Die ersten beiden Blutproben wurden zur Feststellung der Eignung des Patienten für die Studie verwendet. Die dritte Blutprobe, welche als Baseline sK von Part A für die Analyse der Wirksamkeit verwendet wurde, wurde in das Zentrallabor gesendet, wenn der Patient anhand der ersten beiden Blutproben eingeschlossen werden konnte.

Der sK wurde bei allen Studienvisiten analysiert. Da im Fall von Hämolyse inkorrekt hohe Kaliumwerte gemessen werden, wurden Verfahren zur Identifikation und zum Umgang mit hämolysierten Blutproben etabliert. Wenn eine Blutprobe vom Personal des Studienzentrums als hämolysiert identifiziert wurde bevor sie zum Zentrallabor geschickt wurde, wurde die Blutabnahme wiederholt, sofern dies möglich war.

Jede Blutprobe wurde vom Zentrallabor mit einem validierten semi-quantitativen Test analysiert. Der verwendete Test (Lipämie Ikterus Hämolyse (LIH) Assay) weist u. a. durch Messung des freien Hämoglobins eine Hämolyse nach. Jede Blutprobe, die durch den LIH Assay positiv getestet wurde, wurde durch das Zentrallabor aus der Datenbank entfernt und der entsprechende sK-Wert wurde bei der statistischen Analyse als fehlender Wert behandelt. Außerdem wurde jedes unphysiologisch hohe Ergebnis (z. B. sK von 11,0 mmol/l) ebenfalls aus der Datenbank des Zentrallabors entfernt und bei der Analyse als fehlend gewertet, auch wenn der LIH Assay nicht positiv war.

Wenn eine Blutprobe zur Analyse des sK im Lokallabor (zum Zweck der Titration der Studienmedikation oder RAASi-Therapie und Überwachung des Studienteilnehmers) als hämolysiert erkannt wurde, wurde die Blutabnahme im Studienzentrum wiederholt, sofern das möglich war. Dies erlaubte eine korrekte Entscheidungsfindung bezüglich der Dosisanpassung von Patiromer und der Weiterbehandlung sowie dem Abbruch der RAASi-Therapie. Die Titrationsalgorithmen der Patiromer- und RAASi-Dosisanpassung in Part A und Part B sind Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 zu entnehmen.

Operationalisierung - Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)

Für die Resultate des primären Endpunktes wurden die Ergebnisse des Zentrallabors herangezogen. Zur Einschätzung, ob der sK außerhalb des im Protokoll definierten, im Lokallabor gemessenen Zielbereiches war (< 3,8 mmol/l oder ≥ 5,5 mmol/l) und ob eine Modifikation der Studienmedikation (Patiromer oder RAASi) erforderlich war, wurden die Ergebnisse des Lokallabors herangezogen.

Der Zielbereich von ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l wurde mit der FDA im Rahmen eines Special Protocol Assessment diskutiert und in Übereinstimmung mit dieser festgelegt (46).

Operationalisierung - Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l/Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l

Die beiden Endpunkte *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol* und *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* in Part B der Studie OPAL-HK wurden zu jeglicher post-Baseline Part B Studienvisite bis Part B Woche acht erhoben. Die Erhebung der beiden Endpunkte beinhaltete sowohl die beobachteten sK-Werte aus dem Zentral- als auch dem Lokallabor. Die Definitionen für das Erreichen oder Nichterreichen der beiden Endpunkte sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-6: Bewertung der sK-Laborwerte für den Endpunkt *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l*

Verfügbare post-Baseline sK (mmol/l)	**Alle post-Baseline sK-Werte bis Woche acht vorliegend**				
	ja		**nein**		
	Alle < 5,5	**Jegliche ≥ 5,5**	**Alle < 5,5**	**Jegliche ≥ 5,5**	**Keine Laborwerte vorhanden**
Resultat	Erfolg	Misserfolg	Multiple Imputation der fehlenden Laborergebnisse	Misserfolg	Multiple Imputation der fehlenden Laborergebnisse
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: statistischer Analyseplan Tab. 6					

Tabelle 4-7: Bewertung der sK-Laborwerte für den Endpunkt *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l*

Verfügbare post-Baseline sK (mmol/l)	**Alle post-Baseline sK-Werte bis Woche acht vorliegend**				
	ja		**nein**		
	Alle < 5,1	**Jegliche ≥ 5,1**	**Alle < 5,1**	**Jegliche ≥ 5,1**	**Keine Laborwerte vorhanden**
Resultat	Erfolg	Misserfolg	Multiple Imputation der fehlenden Laborergebnisse	Misserfolg	Multiple Imputation der fehlenden Laborergebnisse
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: statistischer Analyseplan Tab. 7					

Operationalisierung - Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l/Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines durch das Zentrallabor festgestellten sK von ≥ 5,5 mmol/l und ≥ 5,1 mmol/l während Part B (post-Part B Baseline) wurde als explorativer Endpunkt analysiert. Ein Ereignis wurde definiert als einen durch das Zentrallabor beobachteten oder imputierten sK-Wert größer oder gleich dem spezifizierten Schwellenwert. Die Zentrallabor-Ergebnisse wurden mithilfe der Lokallaborwerte und dem Regressionsmodell imputiert. Studienteilnehmer ohne ein Ereignis wurden zur letzten beobachteten oder imputierten Zentrallabor sK-Messung zensiert (erhoben während oder vor der letzten Studienmedikation unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Dosiseinnahme und Grund des frühzeitigen Abbruchs von Part B).

Operationalisierung - Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie

Die Zeit bis zur einer wiederkehrenden Hyperkaliämie wurde in der Studie OPAL-HK als das erste Auftreten eines durch das Zentrallabor festgestellten sK von ≥ 5,5 mmol/l während der Tage eins bis 32 von Part B oder eines sK von ≥ 5,1 mmol/l während des Tages 33 bis zur letzten Dosis der Studienmedikation von Part B definiert.

Operationalisierung - Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

Unter diesem Endpunkt wurde der Anteil der Patienten:

- die die RAASi-Dosis um 50 % reduziert haben oder um die nächst mögliche geringere Dosis unter 50 %, ohne dabei ihre RAASi-Therapie komplett abzubrechen,
- die jegliche RAASi-Medikation abgebrochen haben,
- die im Patiromer-Arm die Patiromer-Dosis erhöht haben, ohne dabei die RAASi-Medikation komplett abzubrechen,
- die keines der o. g. Ereignisse hatten und Part B abgeschlossen haben,
- die keines der o .g. Ereignisse hatten und die Studie vor Woche acht von Part B abgebrochen haben,

zusammengefasst.

Die Prüfärzte machten über das Medication Modification eCRF zur Part A Baseline Visite über eine Checkbox Angaben (ja/nein) dazu, ob die Patienten auf maximaler RAASi-Dosis waren. Die Anpassung der RAASi- und Patiromer-Dosis erfolgte abhängig vom sK durch den Prüfarzt.

Operationalisierung der RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte

Die nachfolgenden Beschreibungen der Operationalisierungen beziehen sich auf Part B der Studie OPAL-HK. Der allgemeine Umgang mit der RAASi- und Patiromer-Therapieanpassung basierend auf dem sK wird einleitend beschrieben und bezieht sich auf alle nachfolgenden RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte.

Allgemeine Angaben zu den RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkten

Die RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte wurden erhoben, um die Änderung der RAASi-Dosierung (Reduktion oder Beendigung) bis Woche acht von Part B zu untersuchen. Betrachtet wurden die Differenzen zwischen den ersten und zweiten vier Wochen von Part B, bezogen auf die im Protokoll spezifizierten RAASi-Dosis-Titrationen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18). Während der ersten vier Wochen von Part B erforderte die erste wiederkehrende Hyperkaliämie (sK ≥ 5,5 mmol/l) eine Reduktion der RAASi-Dosis in der Placebo-Gruppe und eine Erhöhung der Patiromer-Dosis in der Patiromer-Gruppe. In beiden Gruppen wurde auf einen nachfolgend erneut erhöhten sK (≥ 5,1 mmol/l) mit einem RAASi-Therapie Abbruch reagiert. Während der zweiten vier Wochen von Part B wurde die RAASi-Dosis in der Placebo-Gruppe reduziert, wenn der sK ≥ 5,1 mmol/l lag. Die Patiromer-Dosis wurde entsprechend in der Patiromer-Gruppe erhöht. In beiden Gruppen erfolgte der Abbruch der RAASi-Therapie, wenn der sK nachfolgend erneut ≥ 5,1 mmol/l stieg.

Operationalisierung - Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie

Die RAASi-Dosis-Anpassung wurde seit der letzten Visite im Medication Modification eCRF während Part B festgehalten. Die Dosisanpassung wurde zu jeder Studienvisite dokumentiert. Die Studienvisiten wurden als Zeitfenster definiert, in Form von Tagen relativ zur ersten Dosis der Studienmedikation während Part B. Wenn ein Studienteilnehmer innerhalb eines Visiten-Zeitfensters mehr als eine Dosisänderung hatte und sich die Änderungen unterschieden, wurde die größte Änderung dargestellt (z. B. wurde der Abbruch der RAASi-Therapie dargestellt, statt die Dosisverringerung). Die Dosisanpassungen wurden durch den Prüfarzt vorgenommen. Die RAASi-Titrationsalgorithmen sind detailliert in Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 erläutert.

Operationalisierung - Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen/die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

Die Prüfärzte machten über das Medication Modification eCRF zur Part A Baseline Visite über eine Checkbox Angaben (ja/nein) dazu, ob die Patienten auf maximaler RAASi-Dosis waren. Spätere RAASi-Dosis Anpassungen wurden über das Prior/Concomitant Medication Repeating Form kenntlich gemacht. Das Zeitfenster der Part B Woche acht Visite ist definiert als Tag 54 (z. B. 53 Tage nach der ersten Studienmedikation) bis zur letzten Dosis der Studienmedikation. Aus diesem Grund beziehen sich die Daten dieses explorativen Endpunktes auf Tag 54 als Referenzzeitpunkt. Studienteilnehmer, die die Studienmedikation bis Tag 54 (relativ zur ersten Dosis Patiromer) beibehalten haben und jegliche oder die maximale RAASi-Dosis an Tag 54 einnahmen, wurden als jegliche RAASi-Dosis bzw. maximale RAASi-Dosis einnehmend gewertet. Studienteilnehmer, die an Tag 54 die RAASi-Therapie abbrachen oder die Patiromer-Therapie vor Tag 54 abbrachen, wurden nicht als die RAASi-Therapie bis Woche acht beibehaltend gewertet. Studienteilnehmer, die bis Tag 54 Patiromer einnahmen und die maximale RAASi-Dosis an Tag 54 beibehielten, wurden als die maximale RAASi-Dosis einnehmend gewertet. Wurde an Tag 54 oder vor Tag 54 die RAASi-Dosis reduziert oder RAASi abgesetzt, wurden diese nicht als die maximale RAASi-Dosis einnehmend zu Woche acht von Part B gewertet.

Lebensqualität

In der Studie OPAL-HK wurden keine Endpunkte zur Nutzendimension *Lebensqualität* erhoben. Es wird aber davon ausgegangen, dass allein schon der Wegfall der gemäß Fachinformation erforderlichen täglichen Blutabnahme und Laborkontrollen des sK bei Patienten, die derzeit mit CPS (6) oder SPS (7) behandelt werden, mit einem Zugewinn an Lebensqualität einhergeht.

Sicherheit

Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzendimension *Sicherheit* wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Zusammenfassung aller UE:
  - UE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - Therapie-bedingte UE
  - Schwere UE
  - SUE
    - SUE, die zum Tod führten
  - UE von besonderem Interesse:
    - Renale Ereignisse
    - Akutes Nierenversagen
    - Allergische Reaktionen
    - Hypersensitivität
    - Gastrointestinale Ereignisse
    - Kardiale Ereignisse
    - Veränderungen des Blutdrucks
- UE nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Class (SOC) und Preferred Term
- Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC und Preferred Term

- SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term
- UE von besonderem Interesse:
    - Renale Ereignisse nach Standardized MedDRA Query (SMQ) und MedDRA Preferred Term
    - Gastrointestinale Ereignisse nach SMQ und MedDRA Preferred Term
    - Kardiale Ereignisse nach SMQ und MedDRA Preferred Term
    - Veränderungen des Blutdrucks nach SMQ und MedDRA Preferred Term.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels, muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneimittels ist unabdingbar im Rahmen der Zulassung.

Abhängig von der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von UE, kann eine Therapie negativ beeinflusst werden, zum Abbruch jener führen oder dessen Effektivität vermindern. Zudem können UE die Lebensqualität eines Patienten stark beeinflussen. Dabei sind besonders SUE hervorzuheben, da diese lebensbedrohlich sein können oder zum Tod führen können.

Zusätzlich zu den Gesamtraten der UE und SUE sowie der Therapie-bedingten UE und SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term wurden bezogen auf die Patiromer-Behandlung UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ und Preferred Term in der Studie OPAL-HK erhoben und wurden im vorliegenden Dossier dargestellt. Da alle Studienteilnehmer unter einer Niereninsuffizienz litten, waren renale Ereignisse von besonderem Interesse. Der hauptsächliche Wirkort von Patiromer ist der Gastrointestinaltrakt (1), weshalb gastrointestinale Ereignisse erfasst wurden. Kardiale Ereignisse spielen eine Rolle, da ein sK außerhalb des Normbereiches mit kardialen Veränderungen einhergehen kann, die zum Tod führen können (25-27). Eine Verringerung der RAASi-Dosis oder der Abbruch der RAASi-Therapie aufgrund von wiederkehrender Hyperkaliämie, kann mit Blutdruck-veränderungen verbunden sein, da die RAASi-Therapie u. a. zur Blutdrucksenkung eingesetzt wird. Aus diesem Grund wurden Veränderungen des Blutdrucks erhoben.

Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (4).

Validierung

Die Kodierung der UE wurde nach internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 12.0) erfasst. Die Auswertung der UE wurde gemäß international üblichen Standards durchgeführt. Die Erfassung erfolgte nach Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation, was internationalen Standards entspricht und als validiert anzusehen ist (47).

Operationalisierung

UE und SUE wurden während der gesamten Studiendauer erfasst, beginnend mit der Einwilligung des Studienteilnehmers bis zur letzten Studienvisite. Jegliches UE oder SUE, das durch die Studienmedikation bedingt war, wurde vom Prüfarzt als solches eingestuft.

Ein UE ist definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Studienteilnehmer, der eine pharmazeutische Substanz verabreicht bekommt und welches nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang zur Behandlung hat.

Ein SUE ist jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosis:

- in Tod resultiert
- lebensbedrohlich ist
- einer Hospitalisierung oder einer Verlängerung einer Hospitalisierung bedarf. Mit Ausnahme von:
    - Besuche der Notaufnahme oder des Krankenhauses, die nicht mit einer Übernachtung verbunden waren
    - Operationen von vor der Studie vorhandenen Zuständen, wenn diese sich nicht verschlechtert haben
    - Routine Untersuchungen, die eine Einweisung erfordern
    - Einweisung aufgrund sozialer Umstände (Obdachlosigkeit, Familienangelegenheiten etc.)
- in anhaltende oder erhebliche Behinderungen resultiert (Behinderung wird von der FDA als erhebliche Störung bei der Fähigkeit normale Lebensfunktionen auszuführen definiert)
- eine angeborene Anomalität oder Geburtsfehler eines Nachkommens von einem Studienteilnehmer ist, der Patiromer eingenommen hat
- ein wichtiges medizinisches Ereignis ist, dass nicht umgehend lebensbedrohlich ist oder in Tod oder Hospitalisierung resultiert, aber den Studienteilnehmer gefährdet oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert.

Das Auftreten von UE und SUE wurde nach Häufigkeit geordnet und mittels SOC und Preferred Term des MedDRA klassifiziert, UE von besonderem Interesse nach SMQ und MedDRA (Version 12.0) Preferred Term. Es wurden alle UE nach SOC bzw. SMQ im Dossier dargestellt und alle nach Preferred Term, die bei ≥ 3 % bzw. für SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten. Die folgenden UE von besonderem Interesse wurden im Dossier dargestellt und beinhalten folgende Ereignisse, die nach SMQ und Preferred Term des MedDRA klassifiziert wurden:

- Renale Ereignisse: SMQ akutes Nierenversagen, SMQ chronische Nierenerkrankungen (Narrow scope)
- Allergische Reaktionen: SMQ anaphylaktische Reaktion, SMQ Hypersensibilität (Narrow scope)
- Gastrointestinale Ereignisse: SMQ gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände, SMQ Perforation, Ulkus, Blutungen oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts (Narrow scope)
- Kardiale Ereignisse: SMQ kardiale Arrhythmien, SMQ Herzinsuffizienz, SMQ Myokardinfarkt, SMQ andere ischämische Herzerkrankungen, SMQ Torsade de points/QT-Verlängerung (Narrow scope)
- Veränderungen des Blutdrucks: SMQ Hypertonie, MedDRA Preferred Terms in Verbindung mit Hypotonie (Narrow scope).

Die Anzahl und der Prozentanteil der Patienten, die mindestens einmal dieses (S)UE erfahren haben, sowie die Gesamtanzahl der UE wurden ebenfalls angezeigt. Zusätzlich wurden UE individuell nach Schwere (mild, moderat, schwer: Tabelle 4-8) eingeteilt.

Tabelle 4-8: Definition der Schweregrade der UE

Schweregrad	**Definition**
Mild	Ein UE, das für gewöhnlich vorrübergehend ist und keine Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.
Moderat	Ein UE, das eine Behandlung erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten.
Schwer	Ein UE, das die gewohnten Alltagsaktivitäten und die Arbeit unterbricht, eine medizinische Beurteilung und/oder Behandlung erfordert und die Beendigung der Studienmedikation erfordern könnte.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Prüfarzt untersuchte mittels der folgenden Definition die Beziehung zwischen den UE und der Studienmedikation Patiromer:

- Nicht Therapie-bedingt: Das Ereignis ist durch eine andere Ätiologie als durch die Studienmedikation bedingt.
- Therapie-bedingt: Es besteht eine temporäre Assoziation zwischen dem Ereignis und der Studienmedikation und ein plausibler Mechanismus für das Therapie-bedingte Ereignis. Andere Ursachen wurden ausgeschlossen und/oder das Ereignis trat wieder während der wiederholten Einnahme des Prüfpräparats auf.

Ein unabhängiges Safety Review Board (SRB) überprüfte alle berichteten Todesfälle jeglicher Ursache als auch jegliche Kalium-bedingte Elektrokardiogramm (EKG)-Anomalitäten. Bei der Überprüfung von individuellen Ereignissen war das SRB bezüglich der Studienmedikation des Studienteilnehmers in Part B verblindet. Der einzige Gegenstand der Überprüfung der Ereignisse durch das SRB, war die unabhängige Bewertung, ob die Ereignisse mit den sK-Werten assoziiert waren und ob Änderungen bei der Berichterstattung empfohlen werden sollten. Bei Studienteilnehmern in der Patiromer-Gruppe, die eine Hypo- oder Hyperkaliämie aufwiesen, wurden diese Ereignisse als Patiromer-bezogen bzw. als ein Scheitern der Patiromer-Therapie gewertet. Das SRB gab keine Einschätzung, ob die Studie weitergeführt oder frühzeitig abgebrochen werden soll.

Auswertung und Darstellung der Endpunkte im Dossier

Die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte in der Studie OPAL-HK gemäß Statischem Analyseplan (SAP) (48) auf Basis der ITT-Population bzw. Safety-Population. Die ITT-Population beinhaltete alle randomisierten Studienteilnehmer, welche alle Einschlusskriterien von Part B erfüllten und entweder zur Placebo- oder Patiromer-Gruppe randomisiert wurden. Die Safety-Population beinhaltete alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Folgende Werte wurden im Ergebnisteil dieses Dossiers dargestellt:

Verlaufsbeobachtungen

Für diese Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (STD) zu Studienbeginn und Woche vier von Part B pro Behandlungsgruppe dargestellt. Des Weiteren wurde die Veränderung zur Baseline bis Woche vier pro Behandlungsgruppe betrachtet. Der Behandlungseffekt wurde durch die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen mit Standardfehler (SE), 95 %-KI und p-Wert quantifiziert.

Die LSM-Differenz, der 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einer Varianzanalyse (Analysis of variance (ANOVA)), welche die Kovariaten (Part A Baseline sK < 5,8 oder ≥ 5,8 mmol/l und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM; ja vs. nein)) einbezieht, die für die stratifizierte Randomisierung in Part B verwendet wurden.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und absolute Risikoreduktion (ARR) mit jeweiligem KI und p-Wert dargestellt.

Im Falle einer Ereignisrate von ≤ 1 % in einer oder beiden Gruppen, wurden die exakten KI für OR, RR und ARR berichtet. Im Falle von Null-Ereignissen in einer der Behandlungsgruppen wurden OR und RR berechnet, indem 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert wurde. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde der Fisher´s exakte Test verwendet. Wenn in beiden Gruppen keine Ereignisse vorkamen, wurden keine Effektschätzer berechnet.

Time to Event-Endpunkte

Für diese Endpunkte wurden die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl sowie der Anteil Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben. Der Behandlungseffekt wurde als Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI und p-Wert angegeben. Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und präsentiert. Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet.

Studie AMETHYST-DN

Patientencharakteristika

Die folgenden Baseline-Patientencharakteristika der Studie AMETHYST-DN werden im vorliegenden Dossier dargestellt (Tabelle 4-9) (49).

Tabelle 4-9: Übersicht über die Patientencharakteristika der Studie AMETHYST-DN.

Patientencharakteristikum/Ausprägung	**Statistisches Maß**
Demographische Charakteristika	
Geschlecht	
männlich	n (%)
weiblich	n (%)
Alterskategorie	
< 65 Jahre	n (%)
≥ 65 Jahre	n (%)
≥ 75 Jahre	n (%)
Ethnie	
asiatische Abstammung	n (%)
afrikanische Abstammung	n (%)
kaukasische Abstammung	n (%)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	**Statistisches Maß**
Ethnizität nicht hispanisch oder Latino hispanisch oder Latino	 n (%) n (%)
Größe (cm)	MW (STD)
Gewicht (kg)	MW (STD)
BMI (kg/m^2)	MW (STD)
Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus	
Stadium der chronischen Nieren-erkrankung (eGFR zum Screening) Stadium 1 (≥ 90) Stadium 2 (60 - 89) Stadium 3a (45 - 59) Stadium 3b (30 - 44) Stadium 4 (15 - 29) Stadium 5 (< 15)	 n (%) n (%) n (%) n (%) n (%) n (%)
Erstes Auftreten der chronischen Nierenerkrankung (Jahre)	MW (STD)
Erstes Auftreten der chronischen Nierenerkrankung in Kategorien < 5 Jahre 5 - 10 Jahre > 10 Jahre	 n (%) n (%) n (%)
eGFR zum Screening (ml/min/1,73 m^3)	n, MW (STD)
sK zum Screening (mmol/l)	n, MW (STD)
Urin-ACR (mg/g)	n, MW (STD)
Zeit seit der T2DM Diagnose (Jahre)	MW (STD)
Zeit seit der T2DM Diagnose in Kategorien, n (%) < 5 Jahre 5 - 10 Jahre > 10 Jahre	 n (%) n (%) n (%)
Hypertonie ja nein	 n (%) n (%)
Zeit seit der Hypertonie-Diagnose (Jahre)	MW (STD)
Zeit seit der Hypertonie-Diagnose in Kategorien, n (%) < 5 Jahre 5 - 10 Jahre > 10 Jahre	 n (%) n (%) n (%)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistisches Maß
Systolischer Blutdruck zum Screening (mmHg)	MW (STD)
Diastolischer Blutdruck zum Screening (mmHg)	MW (STD)
Herzinsuffizienz ja: NYHA Klasse I ja: NYHA Klasse II nein	 n (%) n (%) n (%)
Ejektionsfraktion (%)	n, MW (STD)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, Tab. 14.1.4, 14.1.5	

Patientenrelevante Endpunkte

Die pivotale, multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN wird ergänzend zur OPAL-HK zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer herangezogen, da diese Langzeitdaten (52 Wochen) zu Patiromer zur Verfügung stellt. Dementsprechend werden zur Unterstützung der Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen. Zur Nutzendimension der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* wurden keine Endpunkte in der Studie erhoben (49, 50). Es wird aber davon ausgegangen, dass allein schon der Wegfall der gemäß Fachinformation erforderlichen täglichen Blutabnahme und Laborkontrollen des sK bei Patienten, die derzeit mit CPS (6) oder SPS (7) behandelt werden, mit einem Zugewinn an Lebensqualität einhergeht.

Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie AMETHYST-DN nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit (Abschnitt 4.3.2.3.3.5) dargestellt.

Morbidität

Für die Unterstützung der Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzendimension *Morbidität* wurden die folgenden klinisch patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten.

Patientenrelevanz

Gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-082) erachtet der G-BA den sK als Surrogatparameter und die Beibehaltung einer RAASi-Therapie per se nicht als patientenrelevanten Endpunkt (2). Die Bestimmung der Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium ist regulärer Bestandteil der Basisevaluation im Rahmen klinisch-chemischer Analysen. Hyperkaliämie verläuft in der Regel zunächst ohne Symptome. Muskelschwäche oder Störungen des Herzrhythmus – im Extremfall Kammerflimmern (unkoordinierte Aktion der Herzmuskelzellen) oder Asystolie (Herzstillstand) – können ohne vorhergehende Zeichen die klinische Erst-Manifestation einer kritischen Hyperkaliämie sein (12-16). Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

Auf die Begründung der Vorlage dieses Surrogatparameters wird in Abschnitt 4.5.4 genauer eingegangen. Da die Studie AMETHYST-DN darauf ausgelegt war die *Wirksamkeit* und *Sicherheit* von Patiromer zu untersuchen und dementsprechend keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden, werden die im Dossier aufgeführten Wirksamkeitsendpunkte unter *Morbidität* dargestellt.

Die Beschreibung der klinischen Patientenrelevanz der Endpunkte:

- Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten

wird zusammengefasst, da alle Endpunkte auf der Bewertung des sK basieren.

Die Änderung des sK und die Zeit im normokaliämischen Bereich gibt wieder, wie effektiv der sK gesenkt und stabil gehalten werden kann. Ziel der Behandlung der Hyperkaliämie ist u. a. die Senkung des sK in den Normbereich und die dauerhafte Stabilisierung des sK innerhalb des Normbereichs zur Vermeidung von hyperkaliämischen Episoden. Daher entspricht es dem klinischen Alltag, dass schon ein erhöhter sK behandelt wird, auch wenn noch keine Symptome bestehen.

Durch Hyperkaliämie kann es zu Muskelschwäche, Paralyse und sogar lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern, kommen, die zum Tod führen können (25-27). Klinische Studien konnten zeigen, dass ein erhöhter sK mit kardiovaskulären Ereignissen, Hospitalisierung und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergeht (für eine detaillierte Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 4.5.4) (25, 29-31, 51). Ein dauerhaft stabiler sK im Normbereich würde demnach Hospitalisierungen und kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren und das Mortalitätsrisiko senken. Daher ist die Änderung des sK als klinisch patientenrelevant einzustufen.

Validierung

Die Validierung der Endpunkte den sK betreffend werden zusammengefasst. Die Endpunkte basieren auf der Erhebung des sK-Wertes. Dieser kann als Surrogate für Mortalität angesehen werden (Abschnitt 4.5.4).

Die Senkung des sK und Aufrechterhaltung eines stabilen sK führen zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos. Formale Validierungsstudien für diese Endpunkte existieren nicht. Jedoch gilt der Zusammenhang zwischen einem erhöhten sK und einer erhöhten Mortalitätsrate als belegt (25, 28-31).

Operationalisierungen

Die Endpunkte *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* und *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* wurden für die Behandlungsinitiierungsperiode und die Langzeitbehandlungsperiode analysiert. Im vorliegenden Dossier wurden diese beiden Phasen für den letzt genannten Endpunkt post-hoc zusammengefasst, so dass die gesamte Behandlungsperiode zusammenfassend dargestellt wurde. Die Analysen für die Ergebnisse der gesamten Behandlungsperiode der beiden o. g. Wirksamkeitsendpunkte erfolgten post-hoc. Der Endpunkt *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l* wurde wie a priori definiert für die Langzeitbehandlungsperiode dargestellt, da die Robustheiten der Ergebnisse dieses Endpunktes nur für die Langzeitbehandlungsperiode gewährleistet werden kann.

Allgemeine Erhebung des sK

Die Blutproben zur Erhebung des sK wurden etwa zur gleichen Zeit am Morgen bei allen Studienvisiten sowohl für das Zentral- als auch für das Lokallabor entnommen. Die Entscheidung zur Dosisanpassung basierte auf den Ergebnissen des Lokallabors. Die Einhaltung der Vorgaben zur Entnahme und Handhabe der Blutproben wurde streng überprüft, um artifizielle Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen, z. B. durch Hämolyse, zu vermeiden.

Operationalisierung - Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l

Im Rahmen dieses Endpunktes wurde die mittlere Zeit (in Tagen) dargestellt, die ein Studienteilnehmer, der in die LTMP eingetreten war, innerhalb des Zielbereiches von 3,8 bis 5,0 mmol/l während der LTMP verbrachte. Ein Zeitintervall, in dem ein Studienteilnehmer innerhalb des Zielbereiches blieb, wurde so definiert: Die Anzahl der Tage von der interpolierten Zeit, zu der ein Teilnehmer den Zielbereich erreichte bis zu dem interpolierten Tag, an dem ein Teilnehmer außerhalb des Zielbereiches war. Die gesamte Zeit, in der ein Studienteilnehmer innerhalb des Zielbereiches war, war die Summe aller Zeitintervalle innerhalb des Zielbereichs.

Des Weiteren wurde die standardisierte Zeit (in Tagen) innerhalb des Zielbereiches analysiert. Diese entspricht der totalen Zeit innerhalb des Zielbereiches geteilt durch die gesamten Tage, die ein Studienteilnehmer in der LTMP der Studie verblieb.

Operationalisierung - Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten

Der Baseline-Wert ist die letzte verfügbare Messung, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben wurde.

Operationalisierung - Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten

Die Bedingungen für einen Studienabbruch sind detailliert in Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 beschrieben.

Lebensqualität

In der Studie AMETHYST-DN wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben. Es wird aber davon ausgegangen, dass allein schon der Wegfall der gemäß Fachinformation erforderlichen täglichen Blutabnahme und Laborkontrollen des sK bei Patienten, die derzeit mit CPS (6) oder SPS (7) behandelt werden, mit einem Zugewinn an Lebensqualität einhergeht.

Sicherheit

Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzendimension *Sicherheit* wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Zusammenfassung aller UE
  - UE
  - SUE
    - SUE, die zum Tod führten
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - Therapie-bedingte UE
  - UE von besonderem Interesse:
    - Renale Ereignisse
    - Kardiovaskuläre Ereignisse
    - Allergische Reaktionen
    - Gastrointestinale Ereignisse
    - UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten
    - Klinisch signifikante UE des Blutdrucks
- UE nach Standardized MedDRA Query (SMQ)

- Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
- UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC und Preferred Term
- SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term
- UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels, muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneimittels ist unabdingbar im Rahmen der Zulassung.

Abhängig von der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von UE, kann eine Therapie negativ beeinflusst werden, zum Abbruch jener führen oder dessen Effektivität vermindern. Zudem können sie die Lebensqualität eines Patienten stark beeinflussen. Dabei sind besonders SUE hervorzuheben, da diese lebensbedrohlich sein können oder zum Tod führen können.

Zusätzlich zu den Gesamtraten der UE und SUE sowie der Therapie-bedingten UE und SUE nach MedDRA SMQ Narrow Term und SOC sowie Preferred Term gibt es bezogen auf die Patiromer-Behandlung UE von besonderem Interesse nach SMQ Narrow Term, die im vorliegenden Dokument gesondert dargestellt werden. Da alle Studienteilnehmer unter einer diabetischen Nephropathie litten, waren renale Ereignisse von besonderem Interesse. Der hauptsächliche Wirkort von Patiromer ist der Gastrointestinaltrakt (1), weshalb gastro-intestinale Ereignisse erfasst wurden. Kardiovaskuläre Ereignisse und klinisch signifikante UE des Blutdrucks spielen eine Rolle, da alle eingeschlossenen Patienten eine Hypertonie aufwiesen. Es ist bei dieser Indikation und bei dieser Population wesentlich zu dokumentieren, welche UE den Prüfarzt zur Erweiterung der Medikation veranlassten.

Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (4).

Validierung

Die Kodierung der UE wurde nach internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 12.0) erfasst. Die Auswertung der UE wurde gemäß international üblichen Standards durchgeführt. Die Erfassung erfolgte nach Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation, was ebenfalls internationalen Standards entspricht und als validiert anzusehen ist (47).

Operationalisierung

Die UE und SUE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben, beginnend mit der Einwilligung des Studienteilnehmers bis sieben oder bis 28 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation (Follow-up Visiten F2 oder F5).

Die Definitionen für UE und SUE unterscheiden sich nicht von denen in der Studie OPAL-HK.

Das Auftreten von UE und SUE wurde nach Häufigkeit geordnet. UE wurden mittels SMQ klassifiziert. Therapie-bedingte UE, UE, die zum Therapieabbruch führten und SUE wurden nach SOC und Preferred Term klassifiziert und UE von besonderem Interesse nach SMQ Narrow Term. Es wurden alle UE nach SOC bzw. SMQ im Dossier dargestellt sowie alle Preferred Term, die bei ≥ 3 % bzw. für SUE bei ≥ 2 % der Patienten vorkamen. Die Anzahl und der Prozentanteil der Patienten, die mindestens einmal dieses (S)UE erfahren haben, sowie die Gesamtanzahl der UE wurden ebenfalls angezeigt. Zusätzlich wurden UE individuell nach Schwere (mild, moderat, schwer, siehe Tabelle 4-8) eingeteilt.

Der Prüfarzt untersuchte die Beziehung zwischen den UE und der Studienmedikation. Die Beurteilung, ob ein UE Therapie-bedingt war oder nicht unterscheidet sich nicht von derjenigen, welche in der Studie OPAL-HK beschrieben wurde (siehe Operationalisierung Sicherheit in der Studie OPAL-HK).

Auswertung und Darstellung der Endpunkte im Dossier

In der Studie AMETHYST-DN erfolgte die Analyse des Wirksamkeitsendpunktes *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* für die gesamte Behandlungsperiode deskriptiv post-hoc gemäß SAP (52) auf Basis der ITT-Population mit Patienten, die in die LTMP eingetreten waren. Die Berechnung der Endpunkte *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* und *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* erfolgte gemäß SAP auf Basis der ITT-Population mit Patienten, die in die LTMP eingetreten sind bzw. ITT-Population. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte gemäß SAP auf Basis der Safety-Population. Die ITT-Population beinhaltete alle randomisierten Studienteilnehmer, die Patiromer erhalten haben, definiert als jegliche Studienteilnehmer, die eine der drei Startdosierungen erhalten hatten. Die Safety-Population beinhaltete alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Daten aller Endpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.

Folgende Werte wurden im Ergebnisteil dieses Dossiers dargestellt:

Verlaufsbeobachtungen

Für diesen Endpunkt wurden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, MW mit STD und Mediane mit Minimum und Maximum zu Behandlungsbeginn und Woche 52 pro Stratum dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Stratum.

Time to Event-Endpunkte

Es wurden für die Studie AMETHYST-DN im vorliegenden Dossier keine Time to Event-Endpunkte dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

---

[4] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.
[5] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[6] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht möglich, da sich die dargestellten Studien bezüglich des Studiendesigns unterschieden. Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichstherapie, während OPAL-HK eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie ist.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Studie OPAL-HK

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Im vorliegenden Dossier wurden in der pivotalen Studie OPAL-HK für den primären Endpunkt *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Dabei waren die folgenden Sensitivitätsanalysen a priori im statistischen Analyseplan definiert:

- Ausschluss von Patienten mit RAASi-Anpassung, welche nicht dem Titrationsschema entsprach
- Ausschluss von Patienten mit einer Gesamtdosis Patiromer < 80 % oder > 120 % der erwarteten Gesamtdosis.

Die folgenden zusätzlichen Sensitivitätsanalysen wurden für den genannten Endpunkt laut Studienbericht durchgeführt:

- Ausschluss von Patienten mit einem Part B Baseline sK < 3,8 mmol/l
- Ausschluss von Patienten mit einem Part B Baseline sK ≥ 5,1 mmol/l

- Ausschluss von Patienten, die im Studienzentrum 1907 eingeschlossen wurden
- Ausschluss von Patienten mit wichtigen Protokollabweichungen.

Es wurden alle Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* post-hoc analysiert. Für diesen Endpunkt wurden die statistischen Maße MW mit STD zur Baseline und Woche vier von Part B und die mittlere Veränderung zur Baseline mit STD nachberechnet. Die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen mit SE sowie der p-Wert und der 95 %-KI wurden ebenfalls nachberechnet.

In allen Sensitivitätsanalysen wurden bestimmte Patienten/Patientengruppen ausgeschlossen. Dieses Vorgehen wird im Folgenden begründet.

Bei den folgenden drei Sensitivitätsanalysen wurden post-Baseline Charakteristika für die Definition der auszuschließenden Patienten verwendet:

- Ausschluss von Patienten, die im Studienzentrum 1907 eingeschlossen wurden: im Zentrallabor dieses Studienzentrums wurden die Blutproben zur Bestimmung des sK nicht korrekt entnommen
- Ausschluss von Patienten mit einem Part B Baseline sK < 3,8 mmol/l: zum Einschluss in Part B mussten die Patienten einen Lokallabor sK-Wert im Zielbereich zwischen 3,8 mmol/l und < 5,1 mmol/l bei der Visite zu Woche vier in Part A aufweisen. Diese Sensitivitätsanalyse schloss Patienten aus, die bei der Woche vier Visite von Part A einen Zentrallabor sK-Wert < 3,8 mmol/l hatten
- Ausschluss von Patienten mit einem Part B Baseline sK ≥ 5,1 mmol/l: zum Einschluss in Part B mussten die Patienten einen Lokallabor sK-Wert im Zielbereich zwischen 3,8 mmol/l und < 5,1 mmol/l bei der Visite zu Woche vier in Part A aufweisen. Diese Sensitivitätsanalyse schloss Patienten aus, die bei der Woche vier Visite von Part A einen Zentrallabor sK-Wert ≥ 5,1 mmol/l hatten.

Bei den folgenden drei Sensitivitätsanalysen wurden die Ausschlusscharakteristika nach Part B Baseline determiniert:

- Ausschluss von Patienten mit RAASi-Anpassung, welche nicht dem Titrationsschema entsprach: es wurden Patienten ausgeschlossen, die die im Protokoll spezifizierte RAASi-Anpassung (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18) nicht trafen
- Ausschluss von Patienten mit einer Gesamtdosis Patiromer < 80 % oder > 120 % der erwarteten Gesamtdosis
- Ausschluss von Patienten mit wichtigen Protokoll-Abweichungen.

Alle drei oben genannten Sensitivitätsanalysen schließen Patienten aus, bei denen Protokollabweichungen vorlagen.

Alle Sensitivitätsanalysen dienten der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die Berechnung der LSM-Differenz für die jeweiligen Sensitivitätsanalysen erfolgte nach derselben Methodik wie die Analyse der Gesamtpopulation (ANOVA mit Part A Baseline sK und Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 als Kovariaten). Bei der Interpretation der Sensitivitätsanalysen muss ihr explorativer Charakter beachtet werden; insbesondere die Analysen, die auf Grundlage von post-Baseline Charakteristika erfolgten, müssen aufgrund eines potentiellen Bruches der Randomisierung mit besonderer Vorsicht interpretiert werden.

Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen werden unter dem entsprechenden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Studie AMETHYST-DN

In der Studie AMETHYST-DN waren keine Sensitivitätsanalyse a priori definiert und es wurden auch keine post-hoc durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Studie OPAL-HK

In der Studie OPAL-HK waren folgende Subgruppencharakteristika a priori definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Altersgruppe. Die cut-offs wurden definiert nachdem alle Studienteilnehmer randomisiert wurden aber noch bevor die Verblindung der Daten aufgehoben wurde. Die cut-offs wurden nach Randomisierung bei < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre festgelegt.

- Für das Subgruppencharakteristikum Region wurden ethnische Gruppen, die mindestens 20 % der Studienpopulation umfassen, definiert. Daraus ergaben sich die Trennpunkte Nicht-Europa vs. Europa und USA
- Herzinsuffizienz zur Baseline (Part A) (ja vs. nein)
- Diabetes mellitus Typ 2 zur Baseline (Part A) (ja vs. nein)
- RAASi-Therapie zur Baseline (Part A) (maximale Dosis vs. nicht maximale Dosis)
- sK/Krankheitsschwere zur Baseline (Part A) (< 5,8 mmol/l vs. ≥ 5,8 mmol/l).

Die Trennpunkte maximale und nicht maximale RAASi-Dosis wurde gewählt, da die Dosis der RAASi-Therapie mit Morbidität und Mortalität der Patienten korreliert (17, 18, 43-45). Die Definition der Krankheitsschwere für die Subgruppen erfolgte gemäß der stratifizierten Randomisierung in Part B. Die Trennpunkte der Krankheitsschwere wurden nach Analyse der Daten der Studie AMETHYST-DN festgelegt, um eine Gleichverteilung der Risiken in den Behandlungsgruppen weitestgehend zu gewährleisten. Es wurden keine Subgruppenanalysen nach einzelnen Ländern durchgeführt, da sonst die Gruppengröße zu klein sein würde, um moderate Unterschiede aufdecken zu können. Aus diesem Grund wurden für die Subgruppen-analysen die Länder in Europa und USA und Andere zusammengefasst.

Die Subgruppenanalysen wurden für folgende Endpunkte a priori geplant und durchgeführt:

- Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol.

Die oben gelisteten Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Endpunkte vollständig post-hoc durchgeführt:

- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie
- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie

- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen; die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen
- Sicherheit.

Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege ($p \leq 0{,}05$) für eine Effektmodifikation gab. Wurde bei einem Subgruppencharakteristikum durch einen Interaktionstest ein Beleg ($p \leq 0{,}05$) für eine Effektmodifikation ermittelt, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 (4), der ausschließlich einen Grenzwert von $p \leq 0{,}05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\leq 0{,}05$ dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Die Subgruppenanalysen basieren bei den Wirksamkeitsendpunkten auf der ITT-Population und bei den Sicherheitsendpunkten auf der Safety-Population. Die Subgruppen-spezifischen Analysen wurden nach derselben Methodik wie die Analysen für die Gesamtpopulation durchgeführt; die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte wie nachfolgend für die unterschiedlichen Analysen dargestellt:

Verlaufsbeobachtungen

Die p-Werte für Interaktion wurden modellbasiert (ANOVA) berechnet, indem zusätzlich Terme für Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe in das Modell aufgenommen wurden.

Dichotome Endpunkte

Für dichotome Endpunkte erfolgten die Berechnungen von p-Werten für Interaktion auf Basis logistischer Regressionsmodelle mit Termen für Behandlungsgruppe, Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe.

Time to Event-Endpunkte

Die Berechnungen von p-Werten für Interaktion erfolgten auf Basis eines COX-poportional-hazard-regression Modells unter Berücksichtigung von Termen für Behandlungsgruppe, Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe.

Studie AMETHYST-DN

In der Studie AMETHYST-DN waren folgende Subgruppencharakteristika a priori definiert und wurden für den primären Endpunkt, welcher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt wird, laut Studienbericht analysiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Region (Georgien vs. Ungarn vs. Serbien).

Die Subgruppenanalysen wurden für folgende Endpunkte, welche im vorliegenden Dossier dargestellt werden, post-hoc durchgeführt:

- Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten
- Sicherheit.

Die Trennpunkte Alter < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre wurden entsprechend der Standards zum Vergleich von älteren und jüngeren Patienten gewählt.

Es wurden auch Analysen für die Länder Kroatien und Slowenien geplant, jedoch aufgrund der zu geringen Gruppengröße nicht durchgeführt (n = 20 bzw. n = 15).

Es wurde keine separate Subgruppenanalyse für das Charakteristikum Schweregrad durchgeführt, da bereits bei Randomisierung eine Stratifizierung nach Schweregrad (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l; Stratum 2: > 5,5-< 6,0 mmol/l) erfolgte. Die Stratifizierung spiegelt die Schweregrade wider, weshalb diese als adäquat für die Betrachtung des Schweregrads angesehen werden. Aus diesem Grund kann auf die jeweiligen Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte verwiesen werden (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Eine Subgruppenanalyse nach Ethnie erfolgte nicht, da alle Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung waren.

Die Subgruppenanalysen basieren bei den Wirksamkeitsendpunkten *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* und *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* auf der ITT-Population mit Patienten, die in die LTMP eingetreten sind und bei dem Wirksamkeitsendpunkt *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* auf der ITT-Population. Bei den Sicherheitsendpunkten basieren die Analysen auf der Safety-Population. Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt.

Für die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten wurden für binäre Endpunkte die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis gezeigt. Bei kontinuierlichen Endpunkten wurde der MW mit STD sowie der Median mit Minimum und Maximum zur Baseline und zu Woche 52 dargestellt sowie die mittlere (mit STD) bzw. mediane (mit Minimum und Maximum) Veränderung zur Baseline. Time to Event-Analysen wurde im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.
[8] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[9] Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.
[10] Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.
[11] B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[12] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die vorliegende Fragestellung wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens die pivotale Studie OPAL-HK als bestverfügbare Evidenz herangezogen wurde.

Die pivotale Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN wurde ergänzend zur Unterstützung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
OPAL-HK (RLY5016-301; NCT01810939; EudraCT 2012-001956-20; EUCTR2012-001956-20-HU)	ja	ja	abgeschlossen	14 Wochen	Patiromer[a], Placebo[a]
REDUCE (H-39340; NCT02933450)	nein	nein	laufend	1 Tag	Patiromer, Standard of Care
PEARL-HF (RLY5016-202; NCT00868439)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	Patiromer, Placebo
AMBER (RLY5016-207; 2016-002657-38)	nein	ja	laufend	12 Wochen	Patiromer+Spironolacton[b], Placebo+Spironolacton[b]
CONTINUE-HF (PAT-DEU-402; 2017-003555-35)	nein	ja	laufend	42 Tage ± 7 Tage	Patiromer, Standard of Care

a: Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie bereits ACEi, ARB oder AA bekommen.
b: Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie bereits drei blutdrucksenkende Medikamente einnehmen, darunter ein Diuretikum und ACEi oder ARB.

Zusätzliche Informationen über geplante RCT: Mit der geplanten Studie DIAMOND soll gezeigt werden, dass die Behandlung mit Patiromer bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die unter der Therapie mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Inhibitoren (RAASi) eine Hyperkaliämie entwickelt haben, die Weiterführung einer Leitlinien-gemäßen Behandlung ermöglicht und damit die Inzidenz des kombinierten Endpunkts kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität gegenüber der zVT reduziert werden kann (FDA-Submission erfolgt in Q1-Q2/2018). Es wird erwartet, dass die Ergebnisse dieser Studie eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen. Studienunterlagen liegen nicht vor.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 23.02.2018

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
REDUCE (H-39340; NCT02933450)	Laufende Studie; Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien. Die verwendete Startdosis von 25,2 g Patiromer pro Tag entspricht nicht den Angaben in der Fachinformation zu Patiromer.
PEARL-HF (RLY5016-202; NCT00868439)	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien. Die verwendete Tagesdosis von 30 g Patiromer-Calcium (zweimal tägliche Gabe von 15 g; 30 g Patiromer-Calcium entspricht 25,5 g Patiromer) entspricht nicht den Angaben in der Fachinformation zu Patiromer.
AMBER (RLY5016-207; 2016-002657-38)	Laufende Studie; Vergleichstherapie Placebo; Studiendauer beträgt zwölf Wochen.
CONTINUE-HF (PAT-DEU-402; 2017-003555-35)	Laufende Studie; Studiendauer beträgt 42 Tage.
a: Die Einschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 dargelegt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

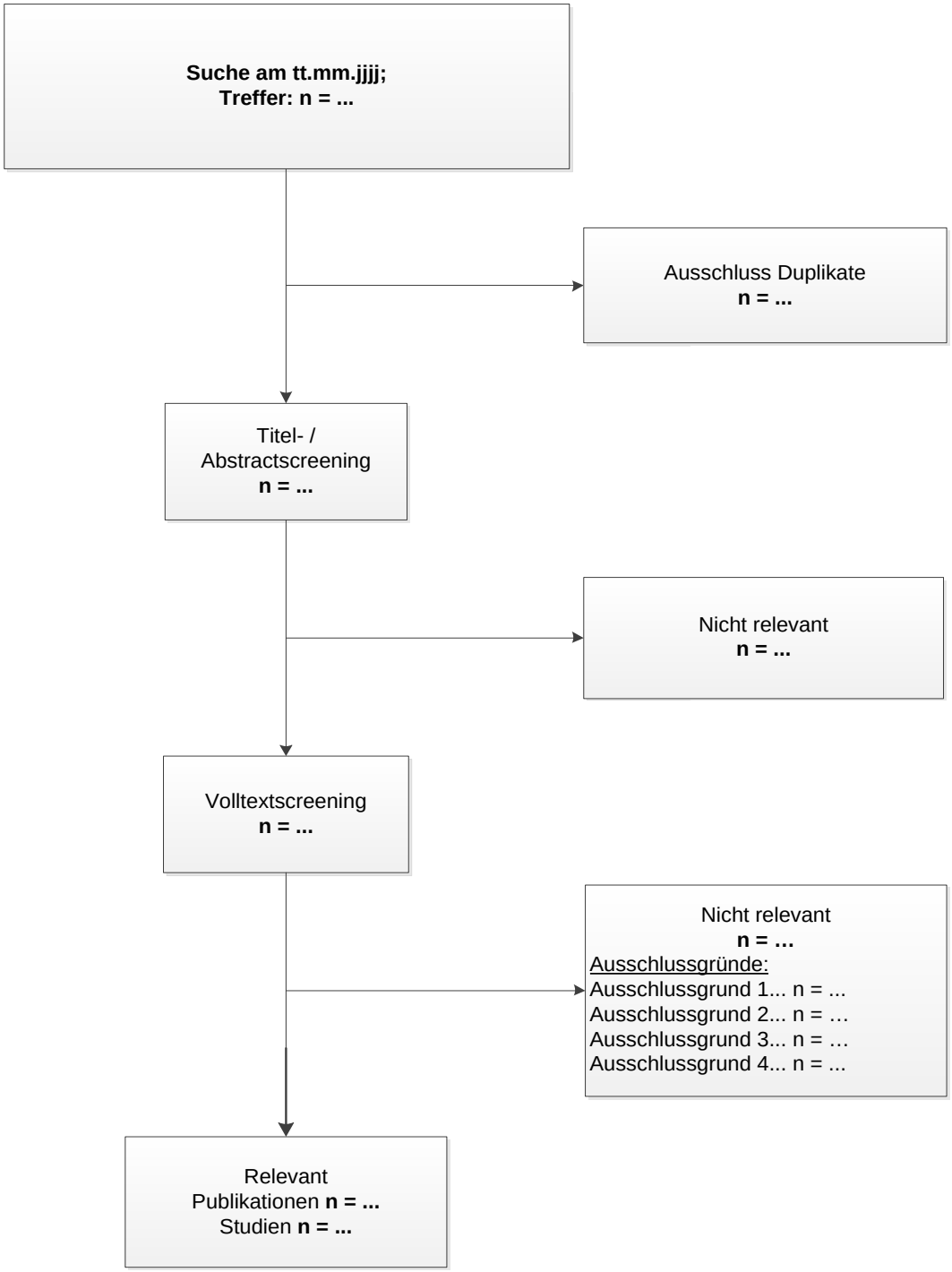


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

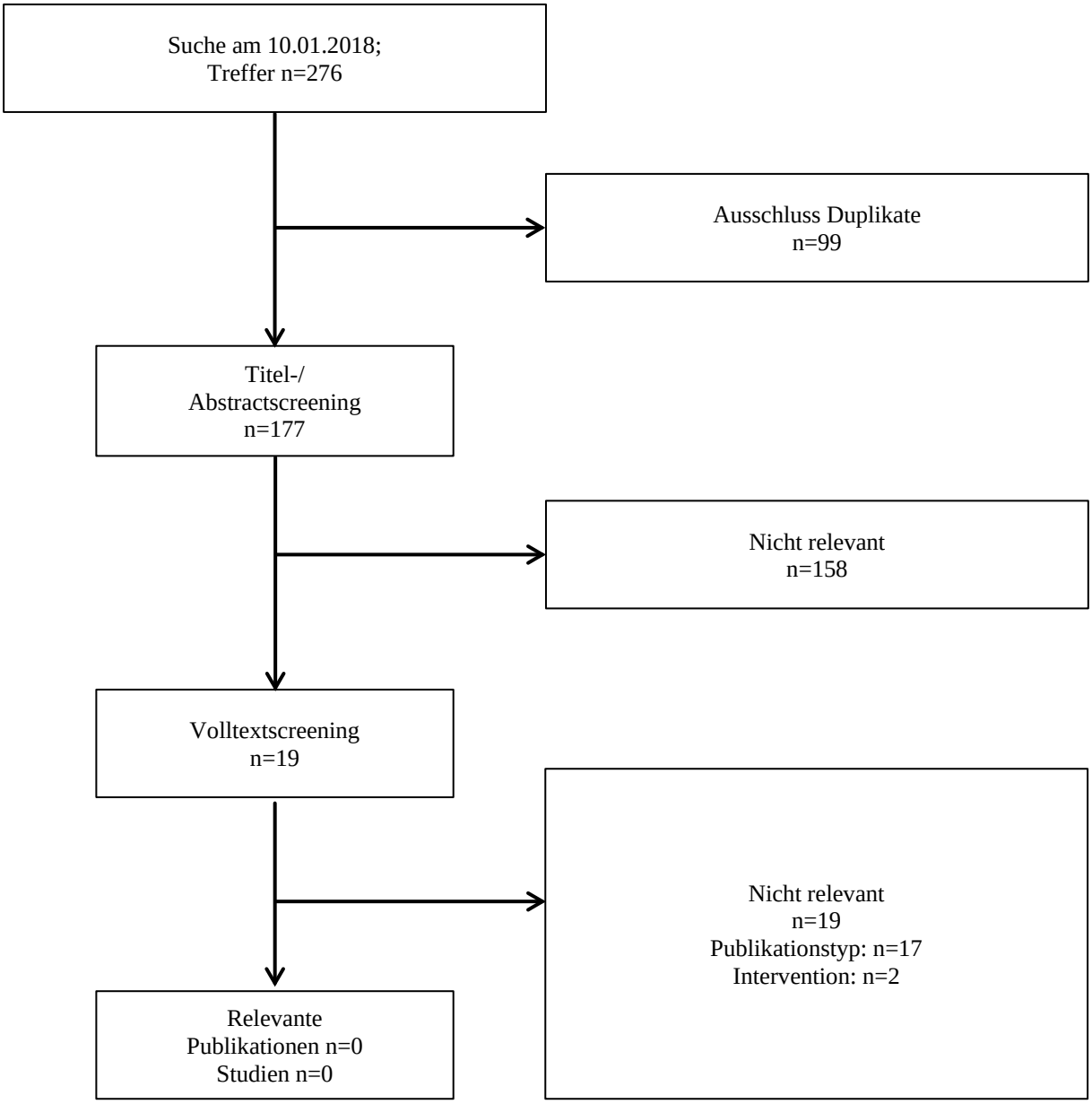


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 10.01.2018 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 276 Treffer, wobei diese 99 Duplikate enthielten. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane* über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der verbleibenden 177 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, wurden 19 Treffer als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Es wurde keiner der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.01.2018

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert (Zulassungsstudie)						
OPAL-HK (RLY5016-301)	ja	ja	nein	ja (9)	ja (53-55)	ja (56, 57)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Studie OPAL-HK konnte laut Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 bei der Studienregistersuche und bibliographischen Literaturrecherche nicht eingeschlossen werden. Da es sich jedoch bei der Studie OPAL-HK um eine pivotale Studie handelt, wird diese im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz (gemäß § 5 Abs. 3 VerfO) zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Patiromer dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante OPAL-HK-Studie herangezogen. Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine in Part A und Part B gegliederte, zwölf-wöchige-, Phase III Studie. Im ersten Teil der Studie (Part A) wurden alle Studienteilnehmer mit Patiromer behandelt. Der zweite Teil (Part B) war randomisiert und aktiv kontrolliert.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit Hyperkaliämie. Die Charakterisierung der Studienpopulation und Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20).

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Angaben zu Charakterisierungen, Analysemethoden und Ergebnissen der Studie OPAL-HK wurden dem Studienprotokoll (58), dem statistischen Analyseplan (48), dem Studienbericht (9, 10) sowie den post-hoc Analysen (11) entnommen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
OPAL-HK	RCT, zweiteilig, einfach verblindet	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Hyperkaliämie	**Part A:** n=243 **Part B:** n=107 Patiromer: n=55 Placebo: n=52	Screening: ein Tag Behandlungsperiode: Part A: vier Wochen Part B: acht Wochen Follow-up: Part A: ein bis zwei Wochen Part B: ein bis zwei Wochen	Multizentrisch in 10 Ländern: Dänemark, Georgien, Italien, Kroatien, Serbien, Slowenien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika 02/2013 - 08/2013	**Part A:** Primärer Endpunkt: Veränderung des sK von Baseline zur Part A Woche vier Studienvisite Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem sK von 3,8-5,1 mmol/l zur Woche 4 Studienvisite **Part B:** primärer Endpunkt laut Studienbericht: Veränderung des Baseline sK: • zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb • oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l). Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						<u>Explorative Endpunkte:</u> Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wieder-kehrender Hyperkaliämie Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: • die jegliche RAASi-Dosis einnahmen • die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen Relevante UE: • UE • Therapie-bedingte UE • SUE • Renale Ereignisse • Gastrointestinale Ereignisse • Kardiale Ereignisse • Veränderungen des Blutdrucks

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienprotokoll, Studienbericht						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Patiromer (p. o.)**	**Placebo (p. o.)**	**Begleittherapie/Studienabbruch[b]**
OPAL-HK	**Part A:** Dosisgruppe 1: Initialdosis 8,4 g q. d. (je 4,2 g zum Essen morgens und abends) Dosisgruppe 2: Initialdosis 16,8 g q. d. (je 8,4 g zum Essen morgens und abends) Dosisgruppe 1+2: Dosisanpassung um 8,4 g q. d. bis maximal 50,4 g q. d. abhängig vom sK	-	Die begleitende RAASi-Therapie musste bei einem sK von ≥ 6,5 mmol/l abgebrochen werden.
	Part B: Fortsetzung der Dosis wie in Woche 4 von Part A. Während der ersten vier Wochen Dosisanpassung um 8,4 g q. d., beim ersten Auftreten eines sK von ≥ 5,5-< 6,0 mmol/l, bis maximal 50,4 g q. d. abhängig vom sK[a]. Während der zweiten vier Wochen Dosisanpassung um 8,4 g q. d., sobald der sK zum ersten Mal bei ≥ 5,1 -< 6,0 mmol/l lag, bis maximal 50,4 g q. d. abhängig vom sK[a]. Beim zweiten Auftreten des sK von ≥ 5,1 - < 6,0 mmol/l Abbruch der RAASi-Therapie. Beim ersten Auftreten eines sK von ≥ 6,0 - <6,5 mmol/l Abbruch der RAASi-Therapie. Beim zweiten Ereignis früher Studienabbruch.	**Part B:** 8 g q. d. (je 4 g zum Essen morgens und abends) Während der ersten vier Wochen beim ersten Auftreten eines sK von ≥ 5,5 -< 6,0 mmol/l Reduktion der RAASi-Therapie um 50 % oder bis zur nächsten möglichen Dosierung unter 50 %. Während der zweiten vier Wochen beim ersten Auftreten eines sK von ≥ 5,1-< 6,0 mmol/l Reduktion der RAASi-Therapie um 50 % oder bis zur nächsten möglichen Dosierung unter 50 %. Beim zweiten Auftreten des sK von ≥ 5,1- < 6,0 mmol/L Abbruch der RAASi-Therapie. Beim ersten Auftreten eines sK von ≥ 6,0- <6,5 mmol/l Abbruch der RAASi-Therapie.	Bei Auftreten eines sK von ≥ 6,5 mmol/l musste der Patient sowohl Patiromer/Placebo als auch die begleitende RAASi-Therapie abbrechen und die Studie frühzeitig beenden. Der Patient ging in die Follow-up Phase von Part B über. Bei ersten Auftreten eines sK von < 3,8 mmol/l oder beim zweiten Auftreten eines sK von ≥ 6,0 -< 6,5 mmol/l oder beim dritten Auftreten eines sK von ≥ 5,1 -< 6,0 mmol/l musste die Behandlung mit Patiromer/Placebo abgebrochen werden und der Patient ging frühzeitig in die Follow-up Phase von Part B über.

Studie	Patiromer (p. o.)	Placebo (p. o.)	Begleittherapie/Studienabbruch[b]
a: Sollte die Dosis zu diesem Zeitpunkt bereits bei 50,4 g q. d. liegen, musste die begleitende RAASi-Therapie um 50 % reduziert werden oder bis zur nächsten möglichen Dosierung unter 50 %. b: In Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 sind die Behandlungsalgorithmen für Part A und Part B detaillierter erläutert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht			

Tabelle 4-16: Behandlungsalgorithmus für die ersten vier Wochen der Behandlungsperiode von Part A (OPAL-HK)

sK (mmol/l)		Patiromer-Dosis	RAASi-Dosis	Studien-teilnahme	Nächste Visite
< 3,8	ein Wert	Um 8,4 g/Tag oder mehr senken oder auf 0 g/Tag (wenn bereits auf 0 g/Tag, ET)	Keine Änderungen (wenn bereits auf Patiromer 0 g/Tag, ET)	Weiterbehandlung (wenn bereits auf Patiromer 0 g/Tag, ET)	Nächste wöchentliche Visite (Follow-up-Visite bei ET)
	zwei konsekutive Werte	Auf 0 g/Tag senken (wenn bereits auf 0 g/Tag, ET)	Keine Änderungen (wenn bereits auf Patiromer 0 g/Tag, ET)	Weiterbehandlung (wenn bereits auf Patiromer 0 g/Tag, ET)	Verpflichtende Sicherheitsvisite innerhalb von 72 h
	drei konsekutive Werte	Absetzen	ET	ET	Part A-Follow-up-Visiten
3,8- < 5,1	ein Wert	Keine Änderungen	Keine Änderungen	Weiterbehandlung	Nächste wöchentliche Visite
	zwei konsekutive Werte	-	-	-	-
	drei konsekutive Werte	-	-	-	-
5,1- < 5,5	ein Wert	Um 8,4 g/Tag erhöhen[a, b]	Keine Änderungen	Weiterbehandlung	Nächste wöchentliche Visite
	zwei konsekutive Werte	-	-	-	-
	drei konsekutive Werte	-	-	-	-

sK (mmol/l)		**Patiromer-Dosis**	**RAASi-Dosis**	**Studien-teilnahme**	**Nächste Visite**
5,5- < 6,5[b]	ein Wert	Um 8,4 g/Tag erhöhen[a]	Keine Änderungen	Weiterbehandlung	Nächste wöchentliche Visite
	zwei konsekutive Werte	Um 8,4 g/Tag oder auf 50,4 g/Tag erhöhen[a]	Keine Änderungen	Weiterbehandlung	Verpflichtende Sicherheitsvisite innerhalb von 72 h
	drei konsekutive Werte	Absetzen	Absetzen	ET	Part A-Follow-up-Visiten
≥ 6,5[b]	ein Wert	auf 50,4 g/Tag erhöhen (wenn bereits auf 50,4 g/Tag, ET)	Absetzen	Weiterbehandlung (wenn bereits auf 50,4 g/Tag, ET)	Verpflichtende Sicherheitsvisite innerhalb von 72 h (Follow-up-Visite bei ET)
	zwei konsekutive Werte	Absetzen	Absetzen	ET	Part A-Follow-up-Visiten
	drei konsekutive Werte	-	-	-	-

a: Keine Titration erforderlich, wenn sK im Vergleich zur vorigen Visite um ≥ 0,4 mmol/l gesunken ist.
b: Wenn Patienten bereits die maximale Dosis von 50,4 g/Tag einnehmen, dann Dosisreduktion der RAASi um 50 % oder bis zu nächstmöglichen Dosis unter 50 %.

Jeder Patient mit einer Dosis von 50,4 g/Tag, der RAASi abgesetzt hat und dessen sK ≥ 5,1 mmol/l war, muss die Studie vorzeitig abbrechen. Jeder Patient mit sK < 3,8 mmol/l und bereits 0 g/Tag Patiromer muss die Studie vorzeitig abbrechen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Studienbericht Tab. 4, Weir et al. (2015) Supplementary Appendix

Tabelle 4-17: Behandlungsalgorithmus für die ersten vier Wochen von Part B (OPAL-HK)

sK (mmol/l)		**Behandlungs-arm**	**Intervention**	**Studienteilnahme**
< 3,8	jedes Ereignis	Patiromer	Patiromer/Placebo absetzen Keine Änderungen der RAASi-Dosis	Früher Studienabbruch
		Placebo		
3,8-< 5,1	jedes Ereignis	Patiromer	Keine Änderungen	Weiterbehandlung
		Placebo		
5,1 -< 5,5	1. Ereignis (5,1 -< 5,4)	Patiromer	Keine Änderungen	Weiterbehandlung
		Placebo		
	jedes weitere Ereignis in den ersten 4 Wochen (5,1 -< 5,4)	Patiromer	Keine Änderungen	Weiterbehandlung
		Placebo		
≥ 5,5 -< 6,0	1. Ereignis (≥ 5,5 -< 6,0)	Patiromer	Patiromer: Dosiserhöhung um 8,4 g/Tag[a] RAASi: Keine Änderungen	Weiterbehandlung
		Placebo	Placebo: Keine Änderungen RAASi: Dosisreduktion um 50 % oder bis zu nächstmöglichen Dosis unter 50 %	Weiterbehandlung
	2. Ereignis (≥ 5,1 -< 6,0)	Patiromer	Patiromer: Keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
		Placebo	Placebo: Keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
	3. Ereignis (≥ 5,1 -< 6,0)	Patiromer	Abbruch	Früher Studienabbruch
		Placebo	Abbruch	Früher Studienabbruch
≥ 6,0 -< 6,5[b]	1. Ereignis	Patiromer	Patiromer: Keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
		Placebo	Placebo: Keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
	2. Ereignis (≥ 5,1)	Patiromer	Abbruch	Früher Studienabbruch
		Placebo	Abbruch	Früher Studienabbruch

sK (mmol/l)	**Behandlungs-arm**	**Intervention**	**Studienteilnahme**
a: Wenn Patienten bereits die maximale Dosis von 50,4 g/Tag einnehmen, dann Dosisreduktion der RAASi um 50 % oder bis zu nächstmöglichen Dosis unter 50 %. b: Jeder Patient mit einem sK von ≥ 6,5 mmol/l muss Behandlungen mit Patiromer, Placebo oder RAASi absetzen und sich innerhalb der nächsten 24 Stunden einer Sicherheitsvisite unterziehen. Die Patienten müssen die Studie abbrechen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienbericht Tab. 5, Weir et al. (2015) Supplementary Appendix			

Tabelle 4-18: Behandlungsalgorithmus für die zweiten vier Wochen von Part B (OPAL-HK)

sK (mmol/l)		**Behandlungs-arm**	**Intervention**	**Studienteilnahme**
< 3,8	jedes Ereignis	Patiromer	Patiromer/Placebo absetzen Keine Änderungen der RAASi-Dosis	Früher Studienabbruch
		Placebo		
3,8 -< 5,1	jedes Ereignis	Patiromer	Keine Änderungen	Weiterbehandlung
		Placebo		
5,1 -< 6,0	1. Ereignis (5,1-< 6,0)	Patiromer	Patiromer: Dosiserhöhung um 8,4 g/Tag[a] RAASi: keine Änderungen	Weiterbehandlung
		Placebo	Placebo: keine Änderungen RAASi: Dosisreduktion um 50 % oder bis zu nächstmöglichen Dosis unter 50 %	Weiterbehandlung
	2. Ereignis (5,1-< 6,0)	Patiromer	Patiromer: keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
		Placebo	Placebo: keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
	3. Ereignis (5,1-< 6,0)	Patiromer	Abbruch	Früher Studienabbruch
		Placebo	Abbruch	Früher Studienabbruch

sK (mmol/l)		**Behandlungs-arm**	**Intervention**	**Studienteilnahme**
≥ 6,0-< 6,5[b]	jedes Ereignis	Patiromer	Patiromer: keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
		Placebo	Placebo: keine Änderungen RAASi: Abbruch	Weiterbehandlung
	2. Ereignis (≥ 5,1)	Patiromer	Abbruch	Früher Studienabbruch
		Placebo	Abbruch	Früher Studienabbruch

a: Wenn Patienten bereits die maximale Dosis von 50,4 g/Tag einnehmen, dann Dosisreduktion der RAASi um 50 % oder bis zur nächstmöglichen Dosis unter 50 %.
b: Jeder Patient mit einem sK von ≥ 6,5 mmol/l muss Behandlungen mit Patiromer, Placebo oder RAASi absetzen und sich innerhalb der nächsten 24 Stunden einer Sicherheitsvisite unterziehen. Die Patienten müssen die Studie abbrechen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Studienbericht Tab. 6, Weir et al. (2015) Supplementary Appendix

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**N**	**Alter (Jahre) MW (STD)**	**Geschlecht w/m n (%)**	**Alterskategorie < 65/≥ 65/ ≥ 75 Jahre n (%)**	**Ethnie n (%)**	**Ethnizität n(%)**
Part A						
Dosisgruppe 1	92	64,6 (11,0)	43/49 (47/53)	39/53/16 (42/58/17)	kaukasisch: 88 (96) afroamerikanisch: 3 (3) indianische Ureinwohner Amerikas/Urein-wohner Alaskas: 1 (1)	Nicht hispanisch oder Latino: 88 (96) hispanisch oder Latino: 4 (4)
Dosisgruppe 2	151	63,9 (10,2)	60/91 (40/60)	73/78/25 (48/52/17)	kaukasisch: 151 (100)	Nicht hispanisch oder Latino: 148 (98) hispanisch oder Latino: 3 (2)
Gesamt	243	64,2 (10,5)	103/140 (42/58)	112/131/41 (46/54/17)	kaukasisch: 239 (98) afroamerikanisch: 3 (1) indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwo	Nicht hispanisch oder Latino: 236 (97) hispanisch oder Latino: 7 (3)

Studie OPAL-HK	**N**	**Alter (Jahre) MW (STD)**	**Geschlecht w/m n (%)**	**Alterskategorie < 65/≥ 65/ ≥ 75 Jahre n (%)**	**Ethnie n (%)**	**Ethnizität n(%)**
					hner Alaskas: 1 (< 1)	
Part B						
Patiromer	55	65,5 (9,4)	27/28 (49/51)	26/29/11 (47/53/20)	kaukasisch: 55 (100)	Nicht hispanisch oder Latino: 54 (98) hispanisch oder Latino: 1 (2)
Placebo	52	65,0 (9,1)	22/30 (42/58)	21/31/7 (40/60/13)	kaukasisch: 52 (100)	Nicht hispanisch oder Latino: 50 (96) hispanisch oder Latino: 2 (4)
Gesamt	107	65,3 (9,2)	49/58 (46/54)	47/60/18 (44/56/17)	kaukasisch: 107 (100)	Nicht hispanisch oder Latino: 104 (97) hispanisch oder Latino: 3 (3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, Tab. 21, 26						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**N**	**Chronische Nieren-insuffizienz n (%)**	**Diabetes mellitus Typ 2 n (%)**	**Herzinsuffizienz n (%)**	**Hyper-tonie n (%)**	**Max. RAASi-Dosis/nicht max. RAASi-Dosis n (%)**
Part A						
Dosisgruppe 1	92	Stadium 2: 6 (7) Stadium 3a: 22 (24) Stadium 3b: 24 (26) Stadium 4: 40 (43)	52 (57)	NYHA Klasse I: 7 (18) NYHA Klasse II: 25 (64) NYHA Klasse III: 7 (18)	90 (98)	42/50 (46/54)

Studie OPAL-HK	**N**	**Chronische Nieren-insuffizienz n (%)**	**Diabetes mellitus Typ 2 n (%)**	**Herzinsuffizienz n (%)**	**Hyper-tonie n (%)**	**Max. RAASi-Dosis/nicht max. RAASi-Dosis n (%)**
Dosisgruppe 2	151	Stadium 2: 16 (11) Stadium 3a: 27 (18) Stadium 3b: 39 (26) Stadium 4: 69 (46)	87 (58)	NYHA Klasse I: 12 (19) NYHA Klasse II: 41 (65) NYHA Klasse III: 10 (16)	146 (97)	64/87 (42/58)
Gesamt	243	Stadium 2: 22 (9) Stadium 3a: 49 (20) Stadium 3b: 63 (26) Stadium 4: 109 (45)	139 (57)	NYHA Klasse I: 19 (19) NYHA Klasse II: 66 (65) NYHA Klasse III: 17 (17)	236 (97)	106/137 (44/56)
Part B						
Patiromer	55	Stadium 2: 8 (15) Stadium 3a: 11 (20) Stadium 3b: 15 (27) Stadium 4: 21 (38)	34 (62)	NYHA Klasse I: 5 (19) NYHA Klasse II: 18 (67) NYHA Klasse III: 4 (15)	54 (98)	21/34 (38/62)
Placebo	52	Stadium 2: 4 (8) Stadium 3a: 11 (21) Stadium 3b: 14 (27) Stadium 4: 23 (44)	33 (63)	NYHA Klasse I: 4 (18) NYHA Klasse II: 14 (64) NYHA Klasse III: 4 (18)	50 (96)	21/31 (40/60)
Gesamt	107	Stadium 2: 12 (11) Stadium 3a: 22 (21) Stadium 3b: 29 (27) Stadium 4: 44 (41)	67 (63)	NYHA Klasse I: 9 (18) NYHA Klasse II: 32 (65) NYHA Klasse III: 8 (16)	104 (97)	42/65 (39/61)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, Tab. 22, 23, 27, 28						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine zweiteilige, zwölf-wöchige, multizentrische einfach verblindete Phase III Studie (Tabelle 4-14). Das Studiendesign und die -analyse wurden unter einem Special Protocol Assessment entwickelt (46). Im ersten Teil der Studie (Part A) wurden alle Studienteilnehmer vier Wochen mit Patiromer behandelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie zu untersuchen. Der acht-wöchige zweite Teil (Part B) der Studie OPAL-HK war randomisiert und aktiv kontrolliert. Dieser umfasste die Untersuchung der Effekte eines Entzuges der oralen Therapie mit Patiromer auf die Kontrolle des sK-Wertes sowie die Beantwortung der Fragestellung, ob eine kontinuierliche Behandlung mit Patiromer das Wiederauftreten einer Hyperkaliämie verhindert.

Diese Studie nahm Patienten auf, die zwischen 18-80 Jahren alt waren, an einer chronischen Nierenerkrankung litten (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 und < 60 ml/min/1,73 m^2) und auf eine stabile Dosis mindestens eines RAASi (ACEi, ARB oder AA) eingestellt waren. Die RAASi-Therapie musste mindestens 28 Tage vor dem Screening begonnen worden sein. Zu Studienbeginn mussten die Patienten nachweislich an einer Hyperkaliämie (sK-Wert zum Screening 5,1 bis < 6,5 mmol/l; Durchschnitt zweier Messungen erhoben durch ein Lokallabor) leiden.

Zum Übergang in Part B war ein Ansprechen der Patienten auf die vier-wöchige Behandlung mit Patiromer Voraussetzung. Dieses Ansprechen war wie folgt definiert:

- Abschluss von Part A
- sK-Wert lag zu Woche 4 von Part A innerhalb des Zielbereiches (3,8 bis 5,1 mmol/l)
- Erhalt eines RAASi zu Woche 4 von Part A
- Erhalt von Patiromer in einer Dosis von 8,4 bis 50,4 g/Tag zu Woche 4 von Part A.

Ein (durch das Lokallabor erhobener) sK-Wert ≥ 5,5 mmol/l zu Beginn von Part A war zusätzlich Bedingung für die Aufnahme in Part B.

Die Patienten wurden in Part A zu zwei unterschiedlichen Dosisgruppen (Dosisgruppe 1 und 2) zugeteilt (Tabelle 4-15). Die Dosisgruppe 1 umfasste Patienten mit einem Screening sK-Wert von 5,1 bis < 5,5 mmol/l. Diese Patienten erhielten zweimal täglich 4,2 g Patiromer (8,4 g/Tag). Patienten der Gruppe 2, welche zum Screening einen sK-Wert von 5,5 bis < 6,5 mmol/l hatten, erhielten zweimal täglich 8,4 g Patiromer (16,8 g/Tag). Während Part A konnte bei Bedarf die Dosierung angepasst werden, um den Patienten auf den festgelegten sK-Zielbereich von 3,8 bis < 5,1 mmol/l einzustellen (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16). Patienten, die die Studie während Part A abbrachen oder nicht geeignet für den Übergang zu Part B gewesen sind, traten in eine ein- bis zwei-wöchige Follow-up Phase ein. Während dieser Follow-up Phase erhielten die Patienten keine Behandlung mit Patiromer. Der sK-Wert wurde weiterhin systematisch erfasst.

Insgesamt 243 Patienten wurden in Part A der Studie OPAL-HK aufgenommen, von denen 108 in Part B randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt in Part A war die *Veränderung des sK von Baseline zur Part A Woche vier Studienvisite* und in Part B *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)*. Die in der Studie OPAL-HK erhobenen sekundären sowie explorativen Endpunkte sind in der Tabelle 4-14 gelistet.

In Part B wurden die Patienten 1:1 in die Studienarme Patiromer (Fortsetzung einer täglichen Patiromer-Behandlung) bzw. Placebo (Abbruch der Patiromer-Behandlung und Erhalt von Placebo) randomisiert (Tabelle 4-14). Zu Beginn von Part B wurde in dem entsprechenden Studienarm die Patiromer-Dosis von Woche 4 Part A beibehalten. Während Part B konnte sowohl die Patiromer-Dosis als auch die bestehende RAASi-Therapie im Placebo-Arm basierend auf einer Protokoll-spezifizierten Titration in Abhängigkeit vom sK verändert oder abgebrochen werden (Tabelle 4-17, Tabelle 4-18). Dabei konnte die Patiromer-Dosis in 8,4 g/Tag Schritten bis maximal 50,4 g/Tag erhöht werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine internationale, multizentrische Studie. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Europa und war in Part A zu 98 % und in Part B zu 100 % kaukasischer Abstammung. Die Studienpopulation und deutsche Zielpopulation sind im Hinblick auf Geschlecht und Alter annähernd strukturgleich, wie aus der in Modul 3 dargestellten Gesetzlichen Krankenversicherungs (GKV)-Routinedatenanalyse des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) hervorgeht (Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (59). Die Studie wurde unter Berücksichtigung anerkannter klinischer Leitlinien durchgeführt (60, 61).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie OPAL-HK grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
OPAL-HK	ja[a]	ja	ja	nein	ja	ja	hoch

a: Die erste vier-wöchige Behandlungsperiode (Part A) war einfach verblindet, einarmig und nicht randomisiert, während die zweite acht-wöchige Periode (Part B) einfach verblindet, randomisiert und aktiv kontrolliert war. Da Part B randomisiert war und zur Nutzenbewertung lediglich Part B herangezogen wird, wird die Studie als randomisiert geführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine multizentrische, zweiphasige, einfach verblindete Phase III Studie. Die erste vier-wöchige Behandlungsperiode (Part A) war dabei einarmig und nicht randomisiert, während die zweite acht-wöchige Periode (Part B) randomisiert und aktiv kontrolliert war. Die Randomisierung auf die beiden Studienarme Patiromer und Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1. Da Part B randomisiert war und zur Nutzenbewertung lediglich Part B herangezogen wird, wird die Studie als randomisiert geführt. Die Randomisierung wurde zentral durch ein Interactive Web Response System (IWRS) vorgenommen.

Die Studienteilnehmer waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Die behandelnden Personen waren unverblindet, um den sK zu überwachen und ggf. eine Dosisanpassung von Patiromer oder RAASi vorzunehmen.

Die Studienmedikation wies in der Farbgebung leichte optische Abweichungen zu dem Placebo (Mikrokristalline Cellulose (MCC)) auf:

- Placebo: weiß
- Patiromer: cremefarben bis hellbraun.

Zudem wurde das Placebo und Patiromer nicht in gleichen Dosen verabreicht:

- Fixe Dosis Placebo von 8 g/Tag
- Variable Dosis Patiromer von 8,4-50,4 g/Tag.

Das Placebo wurde in einer festgelegten Dosis von 8 g/Tag verabreicht und nicht wie Patiromer in einer variablen Dosis von 8,4-50,4 g/Tag, da Dosen von 15-30 g/Tag MCC das Risiko von gastrointestinalen UE erhöhen.

Um die Verblindung der Studienteilnehmer trotz Mengen- und optischer Unterschiede zu gewährleisten, wurden die Teilnehmer in der Einverständniserklärung zur Studie informiert, dass jeder Studienteilnehmer im Verlauf der Studie einmal Patiromer erhalten würde, entweder während Part A oder Part B.

Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Der Studienbericht und das Studienprotokoll stimmen bezüglich der definierten Endpunkte überein.

Da die behandelnden Personen nicht verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Im Interesse der Patientensicherheit und der Studienethik waren Algorithmen zur Anpassung der Patiromer- und RAASi-Dosis erforderlich, um die Kontrolle des sK sicherzustellen. Aus diesem Grund war eine Verblindung der Prüfärzte mit dem Design der Studie OPAL-HK nicht vereinbar. Die FDA stellte mit Schreiben vom 17.10.2015 (46) fest, dass Design und Analyseplan der Studie die Fragestellungen adäquat beantworten.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse aus Part B der Studie OPAL-HK präsentiert, da Part B aktiv kontrolliert war.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Endpunkt**	**Untersucht in der Studie OPAL-HK**
Nutzendimension		
Mortalität	-	nein[a]
Morbidität	Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Ziel-bereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)	ja
	Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l	ja
	Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l	ja
	Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l	ja
	Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l	ja
	Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie	ja
	Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie	ja
	Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie	ja
	Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: • die jegliche RAASi-Dosis einnahmen • die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen	ja
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	-	nein
Sicherheit	Sicherheit	ja

a: Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie OPAL-HK nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit (Abschnitt 4.3.1.3.1.11) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass in Part B bis Woche acht kein Patient im Patiromer- und ein Patient im Placebo+zVT-Arm (1,9 %) ein UE, das zum Tode führte, hatten. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486) (Tabelle 4-52).

4.3.1.3.1.2 Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	**Erhebung** sK-Wert[a]: • sK-Erhebung erfolgte standardisiert in einem Lokal- und Zentrallabor durch medizinisch qualifiziertes Personal • sK wurde bei allen Studienvisiten erhoben. *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* • Für die Resultate des Endpunktes wurden die Ergebnisse des Zentrallabors herangezogen • Zur Einschätzung, ob der sK außerhalb des im Protokoll definierten, im Lokallabor gemessenen Zielbereiches war (< 3,8 mmol/l oder ≥ 5,5 mmol/l) und ob eine Modifikation der Studienmedikation durch den Prüfarzt (Patiromer oder RAASi) erforderlich war, wurden die Ergebnisse des Lokallabors herangezogen. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Die LSM-Differenz, der 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einer Varianzanalyse (ANOVA), welche die Kovariaten (Part A Baseline sK < 5,8 oder ≥ 5,8 mmol/l und Diabetes mellitus Typ 2 (ja vs. nein)) einbezieht, die für die stratifizierte Randomisierung in Part B verwendet wurden. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • MW mit STD zur Baseline und Woche vier • Mittlere Differenz zur Baseline mit STD • LSM-Differenz mit Standardfehler, 95 %-KI und p-Wert.
a: Eine detaillierte Beschreibung der sK-Erhebung ist in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK Part B	**N‘[b]/N**	**MW (STD)**				**Differenz Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**	
		N‘‘[b]	**Baseline**	**Woche 4**	**Veränderung zur Baseline**	**LSM-Differenz (SE)[c]**	**[95 % KI]; p-Wert[d]**
Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)							
Hauptanalyse							
Patiromer	53/55	-	4,52 (0,438)	4,59 (0,498)	0,07 (0,631)	-0,64 (0,118)	[-0,87; -0,40]; < 0,0001
Placebo+zVT[a]	51/52	-	4,45 (0,347)	5,16 (0,630)	0,70 (0,560)		
Sensitivitätsanalysen							
Ausschluss von Patienten mit einem Part B Baseline sK < 3,8 mmol/l							
Patiromer	53/55	51	4,55 (0,415)	4,57 (0,481)	0,02 (0,573)	-0,69 (0,113)	[-0,91; -0,46]; < 0,0001
Placebo+zVT[a]	52/52	51	4,45 (0,347)	5,16 (0,630)	0,70 (0,560)		
Ausschluss von Patienten mit einem Part B Baseline sK ≥ 5,1 mmol/l							
Patiromer	52/55	50	4,45 (0,324)	4,57 (0,495)	0,12 (0,572)	-0,58 (0,115)	[-0,80; -0,35]; < 0,0001
Placebo+zVT[a]	51/52	50	4,44 (0,338)	5,14 (0,622)	0,70 (0,564)		
Ausschluss von Patienten, die im Studienzentrum 1907 eingeschlossen wurden							
Patiromer	49/55	47	4,55 (0,458)	4,60 (0,520)	0,05 (0,663)	-0,65 (0,129)	[-0.91; -0.40] < 0,0001[c]
Placebo+zVT[a]	48/52	47	4,47 (0,351)	5,18 (0,651)	0,70 (0,571)		

Studie OPAL-HK Part B	N‘[b]/N	MW (STD)				Differenz Patiromer vs. Placebo+zVT[a]	
		N‘‘[b]	Baseline	Woche 4	Veränderung zur Baseline	LSM-Differenz (SE)[c]	[95 % KI]; p-Wert[d]
Ausschluss von Patienten mit RAASi-Anpassung, welche nicht dem Titrationsschema entsprach							
Patiromer	55/55	53	4,52 (0,438)	4,59 (0,498)	0,07 (0,631)	-0,63 (0,124)	[-0,88; -0,38]; < 0,0001[c]
Placebo+zVT[a]	46/52	45	4,43 (0,341)	5,13 (0,614)	0,70 (0,575)		
Ausschluss von Patienten mit einer Gesamtdosis Patiromer < 80 % oder > 120 % der erwarteten Gesamtdosis							
Patiromer	54/55	53	4,52 (0,438)	4,59 (0,498)	0,07 (0,631)	-0,63 (0,119)	[-0,87; -0,41]; < 0,0001[c]
Placebo+zVT[a]	51/52	50	4,45 (0,351)	5,16 (0,636)	0,70 (0,565)		
Ausschluss von Patienten mit wichtigen Protokollabweichungen							
Patiromer	55/55	53	4,52 (0,438)	4,59 (0,498)	0,07 (0,631)	-0,64 (0,120)	[-0,88; -0,41]; < 0,0001[c]
Placebo+zVT[a]	50/52	49	4,44 (0,351)	5,16 (0,640)	0,71 (0,566)		

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: N‘: Anzahl Patienten in der Analyse; N‘‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Sensitivitätsanalyse.
c: Statistisches Modell: die LSM-Differenz innerhalb der Subpopulationen zwischen den Behandlungsgruppen, 95%-KI, und p-Wert basieren auf einem ANOVA-Modell, das kovariate Faktoren, die für die Part B-Randomisierung genutzt wurden (Part A Baseline sK [< 5,8 oder ≥ 5,8 mmol/l] und Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 [ja/nein]) und eine Variable für die Behandlungsgruppe einschließt. Analyse Set: ITT-Population.
d: Die p-Werte lassen formal keine Interpretation zu, da ein randomisierter Vergleich für Sensitivitäts-populationen, die auf einem Ausschluss von Patienten auf Grundlage der Part B post-Baseline Charakteristika basieren, nicht mehr möglich ist (Bruch der Randomisierung). Aus diesem Grund muss die Interpretation der p-Werte für diese Sensitivitätspopulationen mit besonderer Vorsicht erfolgen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 2.1, 2.3

Für den Endpunkt *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* konnte eine signifikant geringere Erhöhung des sK von Baseline zu Woche vier im Patiromer-Arm beobachtet werden im Vergleich zum Placebo+zVT-Arm (LSM-Differenz (SE): -0,64 (0,118); 95 %-KI: -0,87; -0,40; p < 0,0001). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (Tabelle 4-25).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* **Erhebung** • Zu jeglichem post-Baseline Part B Zeitpunkt bis Part B Woche acht • Erhebung erfolgte sowohl durch das Zentral- als auch das Lokallabor. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Im Falle einer Ereignisrate von ≤ 1 % in einer oder beiden Gruppen, wurden die exakten Konfidenzintervalle für OR, RR und ARR berichtet • Im Falle von Null-Ereignissen in einer der Behandlungsgruppen, wurden OR und RR berechnet, nachdem 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert wurde • Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels exaktem Test nach Fisher • Wenn keine Ereignisse in beiden Gruppen vorlagen, wurden keine Effektschätzer berechnet. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis • Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels OR, RR und ARR mit jeweiligem 95 %-KI und p-Wert.
Die beiden sekundären Endpunkte Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l und Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l wurden in Abhängigkeit voneinander ausgewertet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l					
Part B bis Woche 8					
N’	55	52	0,07 [0,02; 0,21]; < 0,0001	0,44 [0,32; 0,62]; < 0,0001	-50,4 [-65,6; -35,2]; < 0,0001
Anzahl Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l (n (%))	22 (40,0)	47 (90,4)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: ITT-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 3.1

In Part B bis Woche acht konnte im Patiromer-Arm ein geringerer Anteil Patienten mit einem sK ≥ 5,1 mmol/l im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Dabei zeigten 90,4 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe einen sK ≥ 5,1 mmol/l, während dies bei 40 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 0,44 (0,32; 0,62); p < 0,0001) (Tabelle 4-28).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* **Erhebung** • Zu jeglichem post-Baseline Part B Zeitpunkt bis Part B Woche acht • Erhebung erfolgte sowohl durch das Zentral- als auch das Lokallabor. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Im Falle einer Ereignisrate von ≤ 1 % in einer oder beiden Gruppen, wurden die exakten KI für OR, RR und ARR berichtet. • Im Falle von Null-Ereignissen in einer der Behandlungsgruppen, wurden OR und RR berechnet, nachdem 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert wurde. • Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels exaktem Test nach Fisher • Wenn keine Ereignisse in beiden Gruppen vorlagen, wurden keine Effektschätzer berechnet. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis • Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels OR, RR und ARR mit jeweiligem 95 %-KI und p-Wert.
Die beiden sekundären Endpunkte Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l und Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l wurden in Abhängigkeit voneinander ausgewertet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l					
Part B bis Woche 8					
N’	55	52	0,13 [0,05; 0,32]; < 0,0001	0,25 [0,13; 0,50]; < 0,0001	-43,1 [-59,5; -26,8]; < 0,0001
Anzahl Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l (n (%))	8 (14,5)	30 (57,7)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: ITT-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 4.1

In Part B bis Woche acht konnte im Patiromer-Arm ein geringer Anteil Patienten mit einem sK ≥ 5,5 mmol/l im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Dabei zeigten 57,7 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe einen sK ≥ 5,5 mmol/l, während dies bei 14,5 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 0,25 (0,13; 0,50); p < 0,0001) (Tabelle 4-31).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l* **Erhebung** • Durch das Zentrallabor • Explorative Analyse des ersten Auftretens eines sK ≥ 5,1 mmol/l über die acht Wochen von Part B. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. • Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten mit 95 %-KI • Kaplan-Meier-Kurve • HR mit 95 %-KI und p-Wert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

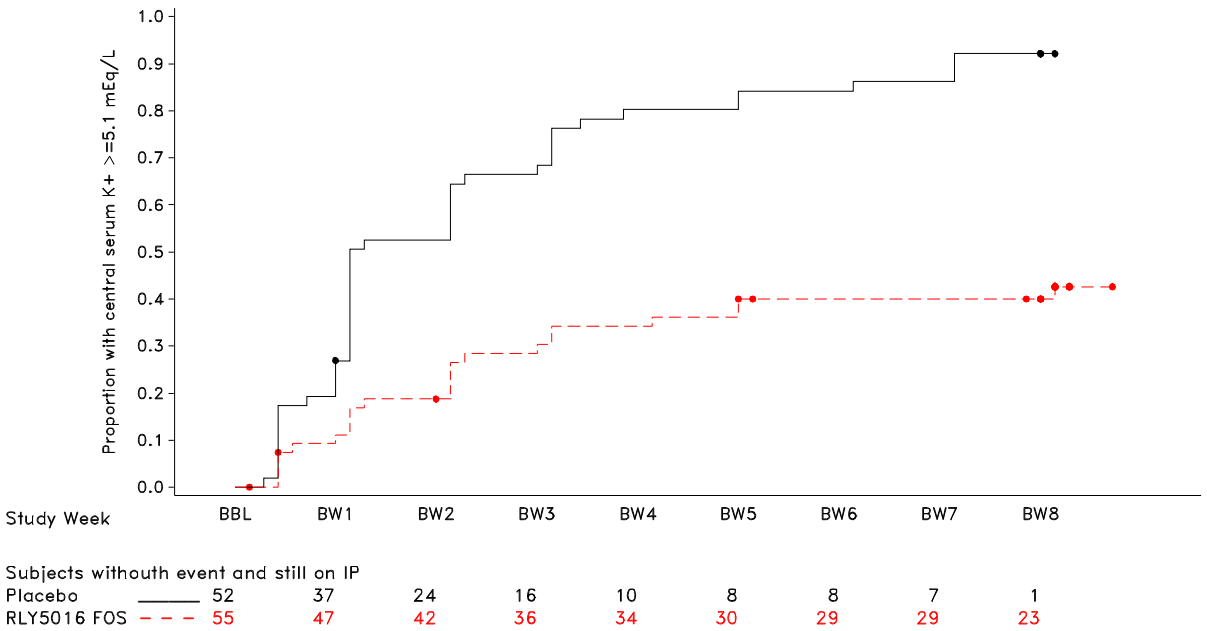
Tabelle 4-34: Ergebnisse für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l			
Part B Woche 8			
N’	55	52	0,27 [0,16; 0,45]; < 0,0001
Mediane Zeit in Tagen bis zum ersten Auftreten eines sK ≥ 5,1 mmol/l (95 %-KI)	n. e. (29; n. e.)	8 (8; 15)	

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen.
c: Statistisches Modell: die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Patienten, die vor Beendigung der Studienmedikation keinen sK ≥ 5,1 mmol/l hatten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation zensiert. Analyse Set: ITT-Population.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 8.1



Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Abb. 1.1

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l.*

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines sK ≥ 5,1 mmol/l bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug acht Tage. Im Placebo+zVT-Arm trat signifikant schneller ein sK ≥ 5,1 mmol/l auf als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,27 (0,16; 0,45); p < 0,0001) (Tabelle 4-34 und Abbildung 4-3).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l* **Erhebung** • Durch das Zentrallabor • Explorative Analyse des ersten Auftretens eines sK ≥ 5,5 mmol/l über die acht Wochen von Part B. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. • Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten mit 95 %-KI • Kaplan-Meier-Kurve • HR mit 95 %-KI und p-Wert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

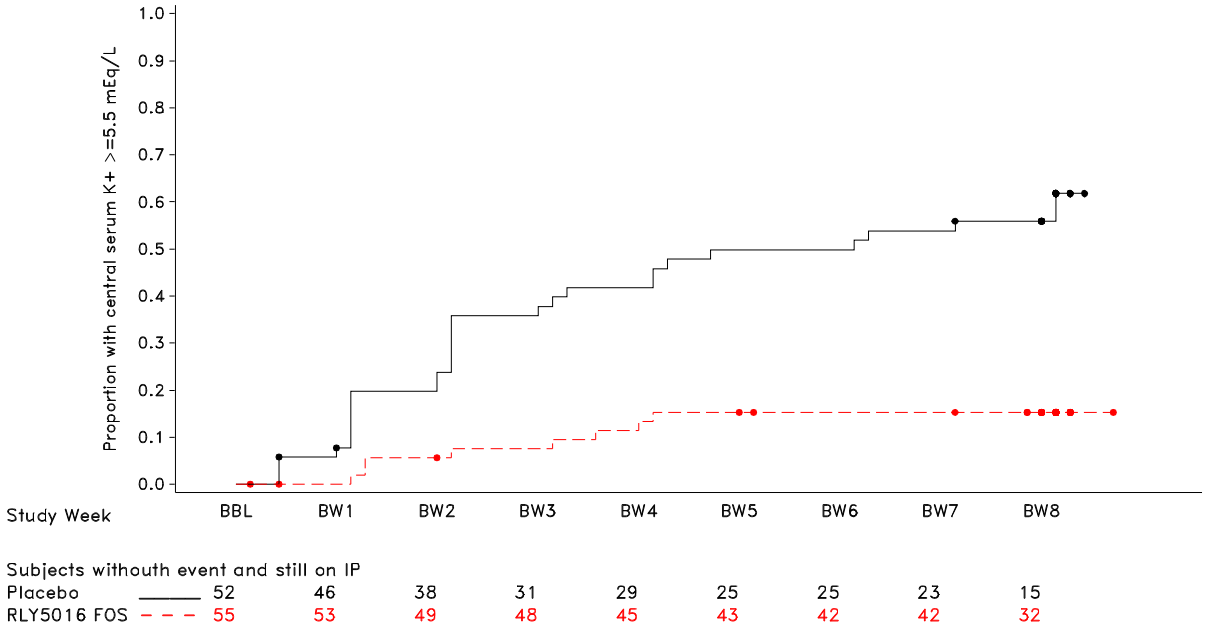
Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l			
Part B Woche 8			
N’	55	52	0,19 [0,09; 0,42]; < 0,0001
Mediane Zeit in Tagen bis zum ersten Auftreten eines sK ≥ 5,5 mmol/l (95 %-KI)	n. e. (n. e.; n. e.)	43 (15; n. e.)	

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen.
c: Statistisches Modell: die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Patienten, die vor Beendigung der Studienmedikation keinen sK ≥ 5,5 mmol/l hatten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation zensiert. Analyse Set: ITT-Population.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 9.1



Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Abb. 2.1

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l.*

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines sK ≥ 5,5 mmol/l bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug 43 Tage. Im Placebo+zVT-Arm trat signifikant schneller ein sK ≥ 5,5 mmol/l auf als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,19 (0,09; 0,42); p < 0,0001) (Tabelle 4-37 und Abbildung 4-4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie* **Erhebung** • Durch das Zentrallabor • Explorative Analyse des ersten Auftretens eines sK von ≥ 5,5 mmol/l während der Tage eins bis 32 von Part B oder eines sK von ≥ 5,1 mmol/l während des Tages 33 bis zur letzten Dosis der Studienmedikation von Part B. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. • Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten mit 95 %-KI • Kaplan-Meier-Kurve • HR mit 95 %-KI und p-Wert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

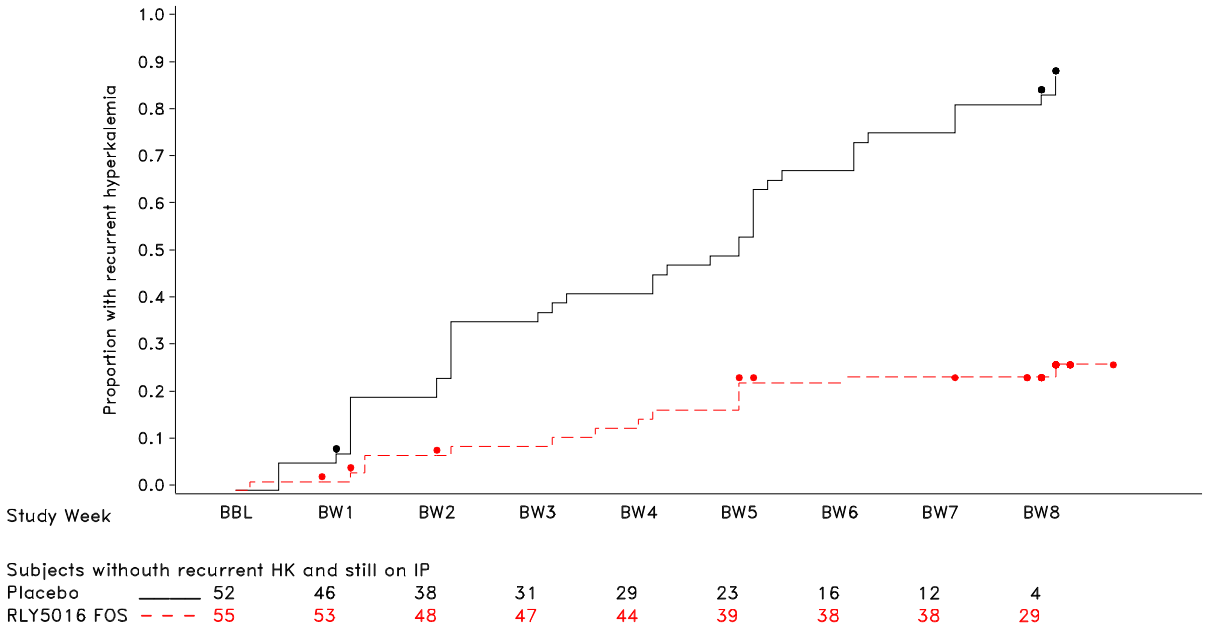
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie			
Part B Woche 8			
N’	55	52	0,18 [0,09; 0,33]; < 0,0001
Mediane Zeit in Tagen bis zum ersten Auftreten einer wiederkehrenden Hyperkaliämie (95 %-KI)	n. e. (n. e.; n. e.)	35 (15; 36)	

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen.
c: Statistisches Modell: die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Patienten, die vor Beendigung der Studienmedikation keine wiederkehrende Hyperkaliämie hatten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation zensiert. Analyse Set: ITT-Population.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 10.1



Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Abb. 3.1

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie*.

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer wiederkehrenden Hyperkaliämie bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug 35 Tage. Im Placebo+zVT-Arm trat signifikant schneller eine wiederkehrende Hyperkaliämie auf als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,18 (0,09; 0,33); p < 0,0001) (Tabelle 4-40 und Abbildung 4-5).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. Die sK-Erhebung war im Rahmen dieses Endpunktes nötig, damit die Prüfärzte eine Entscheidung über eine nötige RAASi- und Patiromer-Dosisanpassung treffen konnten. *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* **Erhebung** Explorative Analyse der Anteile der Patienten, • die die RAASi-Dosis um 50 % reduziert haben oder um die nächst mögliche geringere Dosis unter 50 % verringert haben, ohne dabei ihre RAASi-Therapie komplett abzubrechen • die jegliche RAASi-Medikation abgebrochen haben • die im Patiromer-Arm die Patiromer-Dosis erhöht haben, ohne dabei die RAASi-Medikation komplett abzubrechen • die keines der o. g. Ereignisse hatten und Part B abgeschlossen haben • die keines der o .g. Ereignisse hatten und die Studie vor Woche acht von Part B abgebrochen haben • Dosisanpassungen erfolgten durch die Prüfärzte. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Im Falle einer Ereignisrate von ≤ 1 % in einer oder beiden Gruppen, wurden die exakten KI für OR, RR und ARR berichtet. • Im Falle von Null-Ereignissen in einer der Behandlungsgruppen, wurden OR und RR berechnet, nachdem 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert wurde. • Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels exaktem Test nach Fisher • Wenn keine Ereignisse in beiden Gruppen vorlagen, wurden keine Effektschätzer berechnet. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis • Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels OR, RR und ARR mit jeweiligem 95 %-KI und p-Wert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie					
Part B Woche 8					
N’	55	52	0,12 [0,05; 0,30]; < 0,0001	0,27 [0,14; 0,50]; < 0,0001	-45,2 [-61,6; -28,7]; < 0,0001
Anzahl Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie (n (%))	9 (16,4)	32 (61,5)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: ITT-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 5.1

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein geringerer Anteil Patienten mit einer behandlungsbedürftigen wiederkehrenden Hyperkaliämie im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Dabei zeigten 61,5% der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe eine behandlungsbedürftige wiederkehrende Hyperkaliämie, während dies bei 16,4 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 0,27 (0,14; 0,50); p < 0,0001) (Tabelle 4-43).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. Die sK-Erhebung war im Rahmen dieses Endpunktes nötig, damit die Prüfärzte eine Entscheidung über eine nötige RAASi- und Patiromer-Dosisanpassung treffen konnten. *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* **Erhebung** • Durch den Prüfarzt • Explorative Analyse der Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. • Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten mit 95 %-KI • Kaplan-Meier-Kurve • HR mit 95 %-KI und p-Wert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK, auf den die RAASi-Therapie-Anpassung basierte, erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Die Titrationsalgorithmen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17, Tabelle 4-18) zur Anpassung der RAASi-Therapie waren a priori klar definiert.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

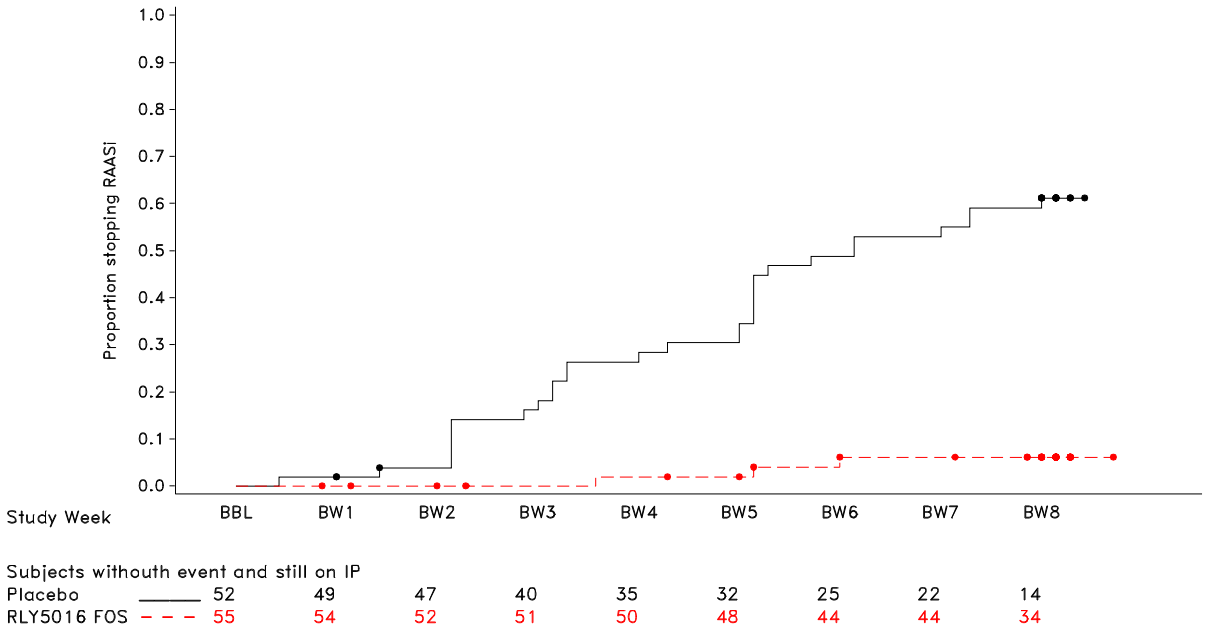
Tabelle 4-46: Ergebnisse für *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie			
Part B Woche 8			
N’	55	52	0,07 [0,02; 0,23]; < 0,0001
Mediane Zeit in Tagen bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie (95 %-KI)	n. e. (n. e.; n. e.)	43 (36; n. e.)	

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. Die Berechnung der HR erfolgte auf Basis von Cox-proportional-hazard-regression Modellen mit Behandlungsgruppe als einziger Variablen.
c: Statistisches Modell: die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde aus den Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Patienten, die die RAASi-Medikation nicht abbrachen, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs jeglicher Studienmedikation zensiert. Analyse Set: ITT-Population.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 11.1



Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Abb. 4.1

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie*.

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug 43 Tage. Im Placebo+zVT-Arm brachen die Patienten signifikant schneller die RAASi-Therapie ab als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,07 (0,02; 0,23); p < 0,0001) (Tabelle 4-46 und Abbildung 4-6).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10 Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen*

Studie	Operationalisierung
OPAL-HK	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-23 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. Die sK-Erhebung war im Rahmen dieses Endpunktes nötig, damit die Prüfärzte eine Entscheidung über eine nötige RAASi- und Patiromer-Dosisanpassung treffen konnten. *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen* **Erhebung** • Durch die Prüfärzte, die via eCRF zu Part A Baseline über eine Checkbox (ja/nein) angaben, ob die Patienten auf maximaler RAASi-Dosis waren • Spätere RAASi-Dosis Anpassungen wurden über das Prior/Concomitant Medication Repeating Form kenntlich gemacht. • Die Daten dieses explorativen Endpunktes beziehen sich auf Tag 54 als Referenzzeitpunkt. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Im Falle einer Ereignisrate von ≤ 1 % in einer oder beiden Gruppen, wurden die exakten KI für OR, RR und ARR berichtet. • Im Falle von Null-Ereignissen in einer der Behandlungsgruppen, wurden OR und RR berechnet, nachdem 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert wurde. • Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels exaktem Test nach Fisher • Wenn keine Ereignisse in beiden Gruppen vorlagen, wurden keine Effektschätzer berechnet. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis • Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels OR, RR und ARR mit jeweiligem 95 %-KI und p-Wert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi- oder Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK, auf den die RAASi-Therapie-Anpassung basierte, erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Die Titrationsalgorithmen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17, Tabelle 4-18) zur Anpassung der RAASi-Therapie waren a priori klar definiert.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen					
Part B Woche 8					
N’	55	52	6,22 [2,65; 14,71]; < 0,0001	2,14 [1,46; 3,14]; 0,0001	41,6 [24,6; 58,7]; < 0,0001
Anzahl Patienten mit RAASi-Therapie, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen (n (%))	43 (78,2)	19 (36,5)			
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen					
Part B Woche 8					
N’	55	52	2,62 [0,92; 7,46]; 0,0711	2,21 [0,92; 5,32]; 0,0774	13,9 [-0,5; 28,3]; 0,0586
Anzahl Patienten mit RAASi-Therapie, die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen (n (%))	14 (25,5)	6 (11,5)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: ITT-Population. OR > 1; RR > 1 und ARR > 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 6.1, 7.1

In Part B nahm bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten jegliche RAASi-Dosis ein im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe. Dabei nahmen 36,5 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe jegliche RAASi-Dosis ein, während dies bei 78,2 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 2,14 (1,46; 3,14); p = 0,0001) (Tabelle 4-49).

In Part B nahm bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten eine maximale RAASi-Dosis ein im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe. Dabei nahmen 11,5 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe eine maximale RAASi-Dosis ein, während dies bei 25,5 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 2,21 (0,92; 5,32); p = 0,0774) (Tabelle 4-49).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.11 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von *Sicherheit*

Studie	Operationalisierung

OPAL-HK	<u>*Sicherheit*</u>
	Erhebung
	• UE und SUE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben.
	• Kodierung der UE und SUE über MedDRA (Version 12.0) und SMQ und Zusammenfassung über SOC, Preferred Term und Schwere (mild, moderat, schwer)
	• Der Zusammenhang zwischen Patiromer und jeglichem UE wurde als Therapie-bedingt oder nicht Therapie-bedingt kategorisiert.
	Datenanalyse
	• Auf Basis der Safety-Population
	• Im Falle einer Ereignisrate von ≤ 1 % in einer oder beiden Gruppen, wurden die exakten KI für OR, RR und ARR berichtet.
	• Im Falle von Null-Ereignissen in einer der Behandlungsgruppen, wurden OR und RR berechnet, nachdem 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert wurde.
	• Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels exaktem Test nach Fisher
	• Wenn keine Ereignisse in beiden Gruppen vorlagen, wurden keine Effektschätzer berechnet.
	Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße
	• Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population
	• Anzahl der analysierten Studienteilnehmer
	• Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis
	• Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels OR, RR und ARR mit jeweiligem 95 %-KI und p-Wert
	• Alle UE nach SOC bzw. SMQ wurden im Dossier dargestellt sowie alle UE nach Preferred Term, die bei ≥ 3% der Patienten auftraten, bzw. für SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten vorkamen.
	Folgende UE wurden analysiert und im Dossier berichtet:
	• Zusammenfassung aller UE:
	  o UE
	  o UE, die zum Therapieabbruch führten
	  o Therapie-bedingte UE
	  o Schwere UE
	  o SUE
	  ▪ SUE, die zum Tod führten
	  o UE von besonderem Interesse
	• UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
	• Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
	• SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term.

Studie	Operationalisierung
	Folgende UE von besonderem Interesse wurden analysiert und im Dossier berichtet: • Renale Ereignisse nach MedDRA SMQ und Preferred Term • Gastrointestinale Ereignisse nach MedDRA SMQ und Preferred Term • Kardiale Ereignisse nach SMQ und MedDRA Preferred Term • Veränderungen des Blutdrucks nach SMQ und MedDRA Preferred Term.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL-HK	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Prüfärzte waren unverblindet, um in Abhängigkeit vom sK-Wert eine Dosisanpassung der RAASi-Therapie oder der Patiromer-Therapie vornehmen zu können. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Die Safety-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Kriterien für UE und deren Klassifizierung waren a priori definiert und erfolgten nach MedDRA SOC und Preferred Term bzw. SMQ.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Zusammenfassung aller UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Zusammenfassung aller UE					
Part B Woche 8					
Jegliches UE					
N’	55	52	1,05 [0,49; 2,24]; 0,9077	1,02 [0,68; 1,54]; 0,9077	1,1 [-17,8; 20,0]; 0,9077
UE	26 (47,3)	24 (46,2)			
UE, die zum Therapieabbruch führten					
N’	55	52	0,94 [0,06; 15,50]; 0,9681	0,95 [0,06; 14,73]; 0,9681	-0,1 [-5,2; 5,0]; 0,9681
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (1,8)	1 (1,9)			
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten					
N’	55	52	0,94 [0,06; 15,50]; 0,9681	0,95 [0,06; 14,73]; 0,9681	-0,1 [-5,2; 5,0]; 0,9681
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führte	1 (1,8)	1 (1,9)			

Studie OPAL-HK	Behandlungsgruppen		Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]		
	Patiromer (N = 55) n (%)	Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]	ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]
Therapie-bedingte UE					
N’	55	52	1,96 [0,34; 11,19]; 0,4486	1,89 [0,36; 9,89]; 0,4504	3,4 [-5,2; 12,1]; 0,4363
Therapie-bedingten UE	4 (7,3)	2 (3,8)			
Schwere UE					
N’	55	52	0,31 [0,01; 7,76]; 0,486	0,32 [0,01; 7,57]; 0,486	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860
Schwere UE	0 (0,0)	1 (1,9)			
SUE					
N’	55	52	0,31 [0,01; 7,76]; 0,486	0,32 [0,01; 7,57]; 0,486	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860
SUE	0 (0,0)	1 (1,9)			
UE, das zum Tod führte	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,486	0,32 [0,01; 7,57]; 0,486	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860
UE von besonderem Interesse					
N‘	55	52	1,93 [0,17; 21,88]; 0,5976	1,89 [0,18; 20,23]; 0,5984	1,7 [-4,5; 7,9]; 0,5879
Renale Ereignisse	2 (3,6)	1 (1,9)			
akutes Nierenversagen	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
chronische Nierenerkrankung	2 (3,6)	1 (1,9)	1,93 [0,17; 21,88]; 0,5976	1,89 [0,18; 20,23]; 0,5984	1,7 [-4,5; 7,9]; 0,5879
Allergische Reaktionen	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Hypersensibilität	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Gastrointestinale Ereignisse	7 (12,7)	2 (3,8)	3,65 [0,72; 18,43]; 0,1177	3,31 [0,72; 15,21]; 0,1241	8,9 [-1,4; 19,1]; 0,0892
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	7 (12,7)	2 (3,8)	3,65 [0,72; 18,43]; 0,1177	3,31 [0,72; 15,21]; 0,1241	8,9 [-1,4; 19,1]; 0,0892
Perforation; Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

Studie OPAL-HK	Behandlungsgruppen		Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]		
	Patiromer (N = 55) n (%)	Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]	ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]
Kardiale Ereignisse	3 (5,5)	3 (5,8)	0,94 [0,18; 4,89]; 0,9436	0,95 [0,2; 4,48]; 0,9436	-0,3 [-9,0; 8,4]; 0,9437
Kardiale Arrhythmien	3 (5,5)	3 (5,8)	0,94 [0,18; 4,89]; 0,9436	0,95 [0,2; 4,48]; 0,9436	-0,3 [-9,0; 8,4]; 0,9437
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Myokardinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Andere ischämische Herzkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Torsade de pointes/QT Verlängerung	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Veränderungen des Blutdrucks	0 (0,0)	3 (5,8)	0,13 [0,01; 2,53]; 0,1113	0,14 [0,01; 2,56]; 0,1113	-5,8 [-24,4; 13,4]; 0,1113
Hypertonie	0 (0,0)	2 (3,8)	0,18 [0,01; 3,88]; 0,2338	0,19 [0,01; 3,85]; 0,2338	-3,8 [-22,5; 15,2]; 0,2338
Hypotonie	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,486	0,32 [0,01; 7,57]; 0,486	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,486

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 12.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Zusammenfassung aller UE detailliert beschrieben (Tabelle 4-52).

Jegliches UE

In Part B konnte bis Woche acht kein Unterschied bei den Inzidenzen für jegliches UE zwischen dem Patiromer- und dem Placebo+zVT-Arm beobachtet werden (RR (95 %-KI): 1,02 (0,68; 1,54); p = 0,9077). In der Patiromer-Gruppe hatten 47,3 % und in der Placebo+zVT-Gruppe 46,2 % der Patienten ein UE.

UE, die zum Therapieabbruch führten

In Part B konnte bis Woche acht kein Unterschied bei den Inzidenzen für UE, die zum Therapieabbruch führten zwischen dem Patiromer- und dem Placebo+zVT-Arm beobachtet werden (RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681). In der Patiromer-Gruppe hatten 1,8 % und in der Placebo+zVT-Gruppe 1,9 % der Patienten ein UE, das zum Therapieabbruch führte.

UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten

In Part B konnte bis Woche acht kein Unterschied bei den Inzidenzen für UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten zwischen dem Patiromer- und dem Placebo+zVT-Arm beobachtet werden (RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681). In der Patiromer-Gruppe hatten 1,8 % und in der Placebo+zVT-Gruppe 1,9 % der Patienten ein UE, das zu einer Modifikation der Therapie führte.

Therapie-bedingte UE

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten mit einem Therapie-bedingten UE beobachtet werden im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe (RR (95 %-KI): 1,89 (0,36; 9,89); p = 0,4504). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant. In der Patiromer-Gruppe hatten 7,3 % und in der Placebo+zVT-Gruppe 3,8 % der Patienten ein Therapie-bedingtes UE.

Schwere UE

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein niedrigerer Anteil Patienten mit einem schweren UE beobachtet werden im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant. Kein Patient im Patiromer- und ein Patient im Placebo+zVT-Arm (1,9 %) hatte ein schweres UE.

SUE

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein niedrigerer Anteil Patienten mit einem SUE beobachtet werden im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant. Kein Patient im Patiromer- und ein Patient im Placebo+zVT-Arm (1,9 %) hatte ein SUE.

UE von besonderem Interesse

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (renale Ereignisse) beobachtet werden im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe (RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant. In der Placebo+zVT-Gruppe zeigten 1,9 % der Patienten eine chronische Nierenerkrankung, während dies bei 3,6 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war.

Es traten bei keinem Patienten in beiden Behandlungsarmen allergische Reaktionen auf.

Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände (gastrointestinale Ereignisse) traten mit 12,7 % im Patiromer-Arm häufiger auf als im Placebo+zVT-Arm (3,8 %). Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241).

Kardiale Arrhythmien (kardiale Ereignisse) konnte in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 5,5 %; Placebo+zVT: 5,8 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,2; 4,48); p = 0,9436).

Veränderungen des Blutdrucks wurden im Patiromer-Arm bei keinem Patienten beobachtet und im Placebo+zVT-Arm bei 5,8 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,14 (0,01; 2,56); p = 0,1113). Es hatten 3,8 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm Hypertonie (RR (95 %-KI): 0,19 (0,01; 3,85); p = 0,2338) und 1,9 % Hypotonie (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486).

Unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit jeglichem UE					
N’	55	52	2,38 [0,58; 9,75]; 0,2276	2,21 [0,60; 8,08]; 0,2323	7,0 [-3,9; 17,8]; 0,2088
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (12,7)	3 (5,8)			
Obstipation	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957
Diarrhö	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957
Übelkeit	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (7,3)	6 (11,5)	0,60 [0,16; 2,27]; 0,4523	0,63 [0,19; 2,11]; 0,4536	-4,3 [-15,3; 6,8]; 0,4500
Hyperkaliämie	1 (1,8)	2 (3,8)	0,46 [0,04; 5,26]; 0,5347	0,47 [0,04; 5,06]; 0,5356	-2,0 [-8,3; 4,3]; 0,5286
Hypercholesterinämie	0 (0,0)	2 (3,8)	0,18 [0,01; 3,88]; 0,2338	0,19 [0,01; 3,85]; 0,2338	-3,8 [-22,5; 15,2]; 0,2338
Herzerkrankungen	4 (7,3)	4 (7,7)	0,94 [0,22; 3,98]; 0,9343	0,95 [0,25; 3,59]; 0,9343	-0,4 [-10,4; 9,6]; 0,9343

Studie OPAL-HK	Behandlungsgruppen		Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]		
	Patiromer (N = 55) n (%)	Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]	ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)					
supraventrikuläre Extrasystolen	2 (3,6)	1 (1,9)	1,93 [0,17; 21,88]; 0,5976	1,89 [0,18; 20,23]; 0,5984	1,7 [-4,5; 7,9]; 0,5879
Untersuchungen	3 (5,5)	4 (7,7)	0,69 [0,15; 3,25]; 0,6414	0,71 [0,17; 3,02]; 0,6417	-2,2 [-11,6; 7,2]; 0,6410
Leberenzym erhöht	1 (1,8)	2 (3,8)	0,46 [0,04; 5,26]; 0,5347	0,47 [0,04; 5,06]; 0,5356	-2,0 [-8,3; 4,3]; 0,5286
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,6)	5 (9,6)	0,36 [0,07; 1,92); 0,2283	0,38 [0,08; 1,86]; 0,2323	-6,0 [-15,4; 3,4]; 0,2133
Kopfschmerz	2 (3,6)	4 (7,7)	0,45 [0,08; 2,58]; 0,3727	0,47 [0,09; 2,47]; 0,3748	-4,1 [-12,8; 4,7]; 0,3648
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,5)	3 (5,8)	0,94 [0,18; 4,89]; 0,9436	0,95 [0,20; 4,48]; 0,9436	-0,3 [-9,0; 8,4]; 0,9437
Grippe	1 (1,8)	2 (3,8)	0,46 [0,04; 5,26]; 0,5347	0,47 [0,04; 5,06]; 0,5356	-2,0 [-8,3; 4,3]; 0,5286
Gefäßerkrankungen	1 (1,8)	3 (5,8)	0,30 [0,03; 3,0]; 0,3074	0,32 [0,03; 2,93]; 0,3104	-4,0 [-11,2; 3,3]; 0,2858
Hypertonie	0 (0,0)	2 (3,8)	0,18 [0,01; 3,88]; 0,2338	0,19 [0,01; 3,85]; 0,2338	-3,8 [-22,5; 15,2]; 0,2338
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,6)	1 (1,9)	1,93 [0,17; 21,88]; 0,5976	1,89 [0,18; 20,23]; 0,5984	1,7 [-4,5; 7,9]; 0,5879
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,8)	1 (1,9)	0,94 [0,06; 15,50]; 0,9681	0,95 [0,06; 14,73]; 0,9681	-0,1 [-5,2; 5,0]; 0,9681
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,8)	1 (1,9)	0,94 [0,06; 15,50]; 0,9681	0,95 [0,06; 14,73]; 0,9681	-0,1 [-5,2; 5,0]; 0,9681

Studie OPAL-HK	Behandlungsgruppen		Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,8)	0 (0,0)	2,89 [0,12; 72,54]; > 0,9999	2,84 [0,12; 68,17]; > 0,9999	1,8 [-17,1; 20,7]; > 0,9999
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,4860	0,32 [0,01; 7,57]; 0,4860	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,4860	0,32 [0,01; 7,57]; 0,4860	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 13.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die UE nach MedDRA SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-53).

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten mit einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts beobachtet werden im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe (RR (95 %-KI): 2,21 (0,60; 8,08); p = 0,2323). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant. In der Placebo+zVT-Gruppe zeigten 5,8 % der Patienten eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, während dies bei 12,7 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden zu einem geringeren Anteil Patienten in der Patiromer-Gruppe (7,3 %) beobachtet im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe (11,5 %). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,63 (0,19; 2,11); p = 0,4536).

Herzerkrankungen konnten in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 7,3 %; Placebo+zVT: 7,7 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,25; 3,59); p = 0,9343).

Untersuchungen wurden im Patiromer-Arm (5,5 %) zu einem geringeren Anteil bei Patienten durchgeführt im Vergleich zum Placebo+zVT-Arm (7,7 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,71 (0,17; 3,02); p = 0,6417).

Erkrankungen des Nervensystems wurden im Patiromer-Arm (3,6 %) zu einem geringeren Anteil beobachtet im Vergleich zum Placebo+zVT-Arm (9,6 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,38 (0,08; 1,86); p = 0,2323).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen konnten in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 5,5 %; Placebo+zVT: 5,8 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436).

Gefäßerkrankungen wurden im Patiromer-Arm (1,8 %) bei einem geringeren Anteil Patienten beobachtet im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (5,8 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,03; 2,93); p = 0,3104).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden im Patiromer-Arm (3,6 %) bei einem höheren Anteil Patienten beobachtet im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (1,9 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden im Patiromer-Arm (3,6 %) bei einem höheren Anteil Patienten beobachtet im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (0,0 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 4,73 (0,23; 96,30); p = 0,4957).

Psychiatrische Erkrankungen konnten in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 1,8 %; Placebo+zVT: 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes konnten in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 1,8 %; Placebo+zVT: 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden im Patiromer-Arm (1,8 %) zu einem höheren Anteil Patienten beobachtet im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (0,0 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 2,84 (0,12; 68,17); p > 0,9999).

Augenerkrankungen wurden im Patiromer-Arm nicht beobachtet, während im Placebo+zVT-Arm bei 1,9 % der Patienten eine Augenerkrankung auftrat. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden im Patiromer-Arm nicht beobachtet, während diese im Placebo+zVT-Arm bei 1,9 % der Patienten auftraten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860).

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für UE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-53).

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit jeglichem Therapie-bedingten UE					
N’	55	52	7,00 [0,35;138,89]; 0,2435	6,63 [0,35;125,23]; 0,2435	5,5 [-13,4;24,3]; 0,2435
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,5)	0 (0,0)			
Obstipation	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23;104,66]; 0,4957	4,73 [0,23;96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3;22,5]; 0,4957
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,8)	1 (1,9)	0,94 [0,06; 15,50]; 0,9681	0,95 [0,06; 14,73]; 0,9681	-0,1 [-5,2; 5,0]; 0,9681
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,4860	0,32 [0,01; 7,57]; 0,4860	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,4860	0,32 [0,01; 7,57]; 0,4860	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-54).

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm (5,5 %) ein höherer Anteil Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (0,0 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 6,63 (0,35; 125,23); p = 0,2435).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen beobachtet (Patiromer: 1,8 %; Placebo+zVT: 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681).

Augenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems traten im Patiromer-Arm bei keinem Patienten auf, während diese jeweils bei 1,9 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm auftraten. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant (Augenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860).

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für Therapie-bedingte UE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-54).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term)

Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit renalen Ereignissen UE					
N’	55	52	1,93 [0,17; 21,88]; 0,5976	1,89 [0,18; 20,23]; 0,5984	1,7 [-4,5; 7,9]; 0,5879
Chronische Nierenkrankheit	2 (3,6)	1 (1,9)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 15.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für renale Ereignisse nach MedDRA SMQ detailliert beschrieben (Tabelle 4-55).

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm (3,6 %) ein höherer Anteil Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (1,9 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984).

Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[b]**		
	Patiromer (N = 55)	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen					
N’	55	52	3,65 [0,72; 18,43]; 0,1177	3,31 [0,72; 15,21]; 0,1241	8,9 [-1,4; 19,1]; 0,0892
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	7 (12,7)	2 (3,8)			
Obstipation	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957
Diarrhö	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957
Übelkeit	2 (3,6)	0 (0,0)	4,91 [0,23; 104,66]; 0,4957	4,73 [0,23; 96,30]; 0,4957	3,6 [-15,3; 22,5]; 0,4957

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 16.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse nach MedDRA SMQ detailliert beschrieben (Tabelle 4-56).

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm (12,7 %) ein höherer Anteil Patienten mit gastrointestinalen unspezifischen Entzündungs- und Dysfunktionszuständen im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (3,8 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241).

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-56).

Kardiale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Kardiale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Kardiale Ereignisse (nach SMQ und MedDRA Preferred Term ≥ 3 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit kardialen Ereignissen					
N’	55	52	0,94 [0,18; 4,89]; 0,9436	0,95 [0,20; 4,48]; 0,9436	-0,3 [-9,0; 8,4]; 0,9437
Kardiale Arrhythmien	3 (5,5)	3 (5,8)			
supraventrikuläre Extrasystolen	2 (3,6)	1 (1,9)	1,93 [0,17; 21,88]; 0,5976	1,89 [0,18; 20,23]; 0,5984	1,7 [-4,5; 7,9]; 0,5879

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 17.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für kardiale Ereignisse nach MedDRA SMQ detailliert beschrieben (Tabelle 4-57).

Kardiale Arrhythmien konnten in Part B bis Woche acht in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 5,5 %; Placebo+zVT: 5,8; RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436).

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für kardiale Ereignisse nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-57).

Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit Veränderungen des Blutdrucks					
N’	55	52	0,18 [0,01; 3,88]; 0,2338	0,19 [0,01; 3,85]; 0,2338	-3,8 [-22,5; 15,2]; 0,2338
Hypertonie	0 (0,0)	2 (3,8)			
Hypotonie	0 (0,0)	1 (1,9)	0,31 [0,01; 7,76]; 0,4860	0,32 [0,01; 7,57]; 0,4860	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis zu finden.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 18.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Veränderungen des Blutdrucks nach MedDRA SMQ detailliert beschrieben (Tabelle 4-58).

In Part B hatte bis Woche acht im Patiromer-Arm kein Patient Hypertonie, während dies bei 3,8 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm beobachtet werden konnte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,19 (0,01; 3,85); p = 0,2338).

Hypotonie wurde bei keinem Patienten im Patiromer-Arm und bei 1,9 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm beobachtet. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860).

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse Veränderungen des Blutdrucks nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-58).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
	Patiromer (N = 55) n (%)	**Placebo+zVT[a] (N = 52) n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)					
Part B					
Anteil Patienten mit jeglichem SUE					
N’	55	52	0,31 [0,01; 7,76]; 0,4860	0,32 [0,01; 7,57]; 0,4860	-1,9 [-20,7; 17,1]; 0,4860
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	1 (1,9)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: Safety-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 19.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für SUE nach MedDRA SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-59).

In Part B hatte bis Woche acht im Patiromer-Arm kein Patient eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, während dies bei 1,9 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm beobachtet werden konnte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860).

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für SUE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-59).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der Studie OPAL-HK waren folgende Subgruppencharakteristika a priori definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Altersgruppe. Die cut-offs wurden definiert nachdem alle Studienteilnehmer randomisiert wurden, aber noch bevor die Verblindung der Daten aufgehoben wurde. Die cut-offs wurden nach Randomisierung bei < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre festgelegt.
- Für das Subgruppencharakteristikum Region wurden ethnische Gruppen, die mindestens 20 % der Studienpopulation umfassen, definiert. Daraus ergaben sich die Trennpunkte Andere vs. Europa und USA
- Herzinsuffizienz zur Baseline (Part A) (ja vs. nein)
- Diabetes mellitus Typ 2 zur Baseline (Part A) (ja vs. nein)
- RAASi-Therapie zur Baseline (Part A) (maximale Dosis vs. nicht maximale Dosis)
- sK/Krankheitsschwere zur Baseline (Part A) (< 5,8 mmol/l vs. ≥ 5,8 mmol/l).

Die Trennpunkte maximale und nicht maximale RAASi-Dosis wurde gewählt, da die Dosis der RAASi-Therapie mit Morbidität und Mortalität der Patienten korreliert (17, 18, 43-45). Die Definition der Krankheitsschwere für die Subgruppen erfolgte gemäß der stratifizierten Randomisierung in Part B. Die Trennpunkte der Krankheitsschwere wurden nach Analyse der Daten der Studie AMETHYST-DN festgelegt, um eine Gleichverteilung der Risiken in den Behandlungsgruppen weitestgehend zu gewährleisten. Es wurden keine Subgruppenanalysen nach einzelnen Ländern durchgeführt, da sonst die Gruppengröße zu klein wurde. Aus diesem Grund wurden für die Subgruppenanalysen die Länder in Andere, Europa und USA zusammengefasst.

Die Subgruppenanalysen wurden für folgende Endpunkte a priori geplant und durchgeführt:

- Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l.

Die oben gelisteten Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Endpunkte vollständig post-hoc durchgeführt:

- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie
- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie
- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen; die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen
- Sicherheit.

Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. Wurde bei einem Subgruppencharakteristikum durch einen Interaktionstest ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation ermittelt, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. In Anlehnung an das IQWiG Methodenpapier 5.0 (4), der ausschließlich einen Grenzwert von $p \leq 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\leq 0,05$ dargestellt.

Die Ergebnisbeschreibung erfolgte basierend auf den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapiers für RR (4).

Ergebnisse der Interaktionstests

Tabelle 4-60: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension *Mortalität* und *Morbidität* der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
***Nutzendimension* Endpunkt**							
***Mortalität*[b]**							
Morbidität							
Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)	0,7299	0,1058	0,4528	0,9682	0,9475	0,5110	0,0332
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l	0,8148	0,3243	0,5777	0,1794	0,1425	0,4871	0,9941
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l	0,5786	0,2631	0,4891	0,5125	0,3238	0,3308	0,7499
Zeit bis zum Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l	0,5056	0,0576	0,9739	0,4372	0,3104	0,8888	0,0596

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Zeit bis zum Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l	0,4970	0,2116	0,5797	0,4554	0,4327	0,2774	0,9827
Zeit bis zu einer wieder-kehrenden Hyperkaliämie	0,6344	0,1412	0,6647	0,5283	0,2389	0,5880	0,6879
Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyper-kaliämie	0,0496	0,0444	0,7282	0,5304	0,5712	0,9518	0,4335
Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie	0,5598	0,9901	0,9878	0,9909	0,6107	0,3110	0,8268
Anteil Patienten, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen	0,8148	0,3243	0,5777	0,1794	0,1425	0,4871	0,9941
Anteil Patienten, die eine max. RAASi-Dosis einnahmen	0,0946	0,6589	0,4777	0,1847	0,2730	n. b.	0,9936

a: Statistisches Modell: Die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte mittels ANOVA (Verlaufsbeobachtungen); logistischer Regression (dichotome Endpunkte) oder COX-poportional-hazard-regression Modellen (Time-to-Event Endpunkte).

b: Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 2.2, 3.2, 4.2, 5.2, 6.2, 7.2, 8.2, 9.2, 10.2, 11.2

Tabelle 4-61: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit* I – *Zusammenfassung aller UE* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
***Nutzendimension* Endpunkt**							
Sicherheit							
Zusammenfassung aller UE							
Jegliches UE	0,8536	0,8291	0,9704	0,7475	0,7901	0,1652	0,7016
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9973	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9972	n. b.
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten	0,9973	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9972	n. b.
Therapie-bedingte UE	0,6326	n. b.	0,9958	0,9943	0,9824	0,9944	0,9957
Schwere UE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SUE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE von besonderem Interesse							
Renale Ereignisse	n. b.	0,9959	0,9959	0,9966	0,9963	n. b.	0,9957
akutes Nierenversagen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
chronische Nierenerkrankung	n. b.	0,9959	0,9959	0,9966	0,9963	n. b.	0,9957

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Allergische Reaktion	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
anaphylaktische Reaktion	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Hypersensitivität	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gastrointestinale Ereignisse	0,9768	0,9948	0,9953	0,6532	0,8828	0,9956	0,9960
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	0,9768	0,9948	0,9953	0,6532	0,8828	0,9956	0,9960
Perforation; Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Kardiale Ereignisse	0,3228	0,9954	0,9955	0,8684	0,4220	0,9573	n. b.
Kardiale Arrhythmien	0,3228	0,9954	0,9955	0,8684	0,4220	0,9573	n. b.
Herzinsuffizienz	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Myokardinfarkt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Andere ischämische Herzkrankheit	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Torsade de pointes/QT Verlängerung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Veränderungen des Blutdrucks	0,9999	0,9999	> 0,9999	n. b.	> 0,9999	0,9999	0,9998
Hypertonie	> 0,9999	n. b.	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999
Hypotonie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Statistisches Modell: Die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte mittels logistischer Regression.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 12.2-8

Tabelle 4-62: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit II – UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
***Nutzendimension* Endpunkt**							
Sicherheit							
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)							
SOC und Preferred Term							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6047	0,9944	0,9949	0,9903	0,4612	0,5374	0,9957
Obstipation	> 0,9999	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	> 0,9999
Diarrhö	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	> 0,9999	n. b.	n. b.
Übelkeit	> 0,9999	n. b.	> 0,9999	n. b.	n. b.	> 0,9999	n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,6374	0,3081	0,2731	0,9567	0,5924	0,8320	0,9241
Hyperkaliämie	0,9962	0,9967	n. b.	0,9962	0,9962	n. b.	n. b.
Hypercholesterinämie	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	> 0,9999	n. b.	n. b.
Herzerkrankungen	0,1141	0,9949	0,9946	0,3485	0,4714	0,4919	0,9942
supraventrikuläre Extra-systolen	0,9960	0,9967	0,9968	0,9960	0,9963	0,9960	n. b.

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Untersuchungen	0,9941	0,9949	0,9951	0,2008	0,9944	0,2903	0,9937
Leberenzym erhöht	0,9962	0,9967	0,9966	n. b.	n. b.	0,9966	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems	0,9946	0,9397	0,9954	0,3233	0,9945	0,9945	0,9949
Kopfschmerz	0,9950	0,8618	0,9956	0,4275	0,9951	0,9949	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,5084	0,5110	0,9953	n. b.	0,9944	0,9559	0,9942
Grippe	0,9962	0,9962	0,9966	n. b.	n. b.	0,9966	n. b.
Gefäßerkrankungen	0,9959	0,9959	0,9963	n. b.	0,9959	0,9955	0,9966
Hypertonie	> 0,9999	n. b.	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. b.	0,9964	0,9959	0,9967	0,9965	n. b.	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	n. b.
Psychiatrische Erkrankungen	0,9970	0,9973	n. b.	0,9973	n. b.	0,9972	n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,9973	0,9970	0,9973	n. b.	n. b.	n. b.	0,9970
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Augenerkrankungen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Statistisches Modell: Die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte mittels logistischer Regression.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 13.2-8

Tabelle 4-63: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit I*II – *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
***Nutzendimension* Endpunkt**							
Sicherheit							
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)							
SOC und Preferred Term							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	> 0,9999	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	0,9999	> 0,9999
Obstipation	> 0,9999	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	0,9999
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. b.	n. b.	0,9973	n. b.	n. b.	0,9972	0,9976
Augenerkrankungen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Statistisches Modell: Die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte mittels logistischer Regression.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.2-8

Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit IV – UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
***Nutzendimension* Endpunkt**							
Sicherheit							
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)							
Renale Ereignisse							
SMQ und Preferred Term							
Chronische Nierenkrankheit	n. b.	0,9959	0,9959	0,9966	0,9963	n. b.	0,9957
Gastrointestinale Ereignisse							
SMQ und Preferred Term							
Gastrointestinale un-spezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	0,9768	0,9948	0,9953	0,6532	0,8828	0,9956	0,9960
Obstipation	> 0,9999	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	0,9999
Diarrhö	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999	n. b.	> 0,9999	n. b.	n. b.
Übelkeit	> 0,9999	n. b.	> 0,9999	n. b.	n. b.	> 0,9999	n. b.

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Kardiale Ereignisse							
SMQ und Preferred Term							
Kardiale Arrhythmien	0,3228	0,9954	0,9955	0,8684	0,4220	0,9573	n. b.
supraventrikuläre Extrasystolen	0,9960	0,9967	0,9968	0,9960	0,9963	0,9960	n. b.
Veränderungen des Blutdrucks							
SMQ und Preferred Term							
Hypertonie	> 0,9999	n. b.	n. b.	n. b.	> 0,9999	> 0,9999	> 0,9999
Hypotonie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Statistisches Modell: Die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte mittels logistischer Regression.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 15.2-8, 16.2-8, 17.2-8, 18.2-8

Tabelle 4-65: Übersicht der Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Nutzendimension *Sicherheit V – SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)* – der Studie OPAL-HK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**						
Charakteristika	**Geschlecht**	**Alter (Jahre)**	**Diabetes mellitus Typ 2**	**Herzinsuffi-zienz**	**sK/Krankheits schwere (mmol/l)**	**RAASi-Therapie zur Baseline (Part A)**	**Region**
	(w, m)	(< 65; ≥ 65)	(ja, nein)	(ja, nein)	(< 5,5 bis < 5,8; ≥ 5,8)	(max. Dosis, nicht max. Dosis)	(Andere, EU und USA)
Nutzendimension **Endpunkt**							
Sicherheit							
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)							
SOC und Preferred Term							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Statistisches Modell: Die Berechnung der p-Werte für Interaktion erfolgte mittels logistischer Regression.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 19.2-8

4.3.1.3.2.1 Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) – RCT

Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Patiromer (N = 55)**	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**Differenz Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**	
			LSM-Differenz (SE)[b]	**[95 % KI]; p-Wert[b]**
Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) nach Region				
Part B Woche 4				**Interaktionstest[c]: p = 0,0332**
N‘[d]	53	51		
Andere				
N‘‘[d]	43	39	-0,49 (0,135)	[-0,76; -0,23]; 0,0005
Baseline, MW (STD)	4,47 (0,427)	4,45 (0,355)		
Woche 4, MW (STD)	4,54 (0,486)	5,01 (0,629)		
Veränderung zur Baseline, MW (STD)	0,07 (0,662)	0,56 (0,526)		
EU und USA				
N‘‘[d]	10	12	-1,21 (0,176)	[-1,58; -0,84]; < 0,0001
Baseline, MW (STD)	4,71 (0,458)	4,48 (0,335)		
Woche 4, MW (STD)	4,78 (0,527)	5,64 (0,326)		
Veränderung zur Baseline, MW (STD)	0,07 (0,501)	1,16 (0,417)		

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Modell: die LSM-Differenz innerhalb der Subpopulationen zwischen den Behandlungsgruppen, 95%-KI, und p-Wert basieren auf einem ANOVA-Modell, das kovariate Faktoren, die für die Part B-Randomisierung genutzt wurden (Part A Baseline sK [< 5,8 oder ≥ 5.8 mmol/l] und Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 [ja/nein]) und eine Variable für die Behandlungsgruppe einschließt. Analyse Set: ITT-Population.
c: Statistisches Model: Die p-Werte für Interaktion wurden modellbasiert (ANOVA) berechnet, indem zusätzlich Terme für Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe in das Modell aufgenommen wurden.
d: N‘: Anzahl Patienten in der Analyse; N‘‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 2.2

Bei dem Subgruppencharakteristikum Region konnte sowohl bei der Subgruppe Andere (LSM-Differenz (SE): -0,49 (0,135); 95 %-KI: -0,76; -0,23; p = 0,0005) als auch bei Europa und USA (LSM-Differenz (SE): -1,21 (0,176); 95 %-KI: -1,58; -0,84; p < 0,0001) eine signifikant geringere Erhöhung des sK nach Woche vier im Patiromer-Arm im Vergleich zum Placebo+zVT-Arm beobachtet werden (Tabelle 4-66).

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppencharakteristikum Region ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* nach Geschlecht und Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OPAL-HK	**Patiromer (N = 55)**	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
			OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie nach Geschlecht					
Part B Woche 8					**Interaktionstest[c]: p = 0,0496**
weiblich					
N‘[d]	27	22	0,29 [0,09; 0,97]; 0,0445	0,48 [0,23; 1,00]; 0,0497	-28,6 [-55,2; -2,0]; 0,0348
Anzahl Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie n (%)	7 (25,9)	12 (54,5)			
männlich					
N‘[d]	28	30	0,04 [0,01; 0,20]; < 0,0001	0,11 [0,03; 0,42]; 0,0013	-59,5 [-78,9; -40,1]; < 0,0001
Anzahl Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie n (%)	2 (7,1)	20 (66,7)			
Anteil Patienten behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie nach Alter					
Part B Woche 8					**Interaktionstest[c]: p = 0,0444**
< 65 Jahre					
N‘[d]	26	21	0,33 [0,09; 1,15]; 0,0825	0,49 [0,21; 1,11]; 0,0883	-24,5 [-51,3; 2,3]; 0,0727
Anzahl Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie n (%)	6 (23,1)	10 (47,6)			

Studie OPAL-HK	**Patiromer (N = 55)**	**Placebo+zVT[a] (N = 52)**	**Vergleich Patiromer vs. Placebo+zVT[a]**		
			OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	**RR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**ARR (%) [95 %-KI]; p-Wert[b]**
≥ 65 Jahre					
N‘[d]	29	31	0,05 [0,01; 0,20]; < 0,0001	0,15 [0,05; 0,44]; 0,0006	-60,6 [-80,1; -41,2]; < 0,0001
Anzahl Patienten mit behandlungs-bedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie n (%)	3 (10,3)	22 (71,0)			

a: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie.
b: Statistisches Model: Exakter Test nach Fisher. Analyse Set: ITT-Population. OR < 1; RR < 1 und ARR < 0 sind zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT.
c: Statistisches Model: Die Berechnungen von p-Werten für Interaktion erfolgte auf Basis logistischer Regressionsmodelle mit Termen für Behandlungsgruppe, Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe.
d: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 5.2

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht hatten zu Woche acht 25,9 % der weiblichen Patienten im Patiromer-Arm und 54,4 % im Placebo+zVT-Arm eine wiederkehrende Hyperkaliämie. Im Patiromer-Arm war das Risiko einer wiederkehrenden Hyperkaliämie signifikant reduziert im Vergleich zum Placebo-zVT-Arm (RR (95 %-KI): 0,48 (0,23; 1,0); p = 0,0497). Bei den männlichen Patienten hatten lediglich 7,1 % eine wiederkehrende Hyperkaliämie, während dies bei 66,7 % der männlichen Patienten im Placebo+zVT-Arm der Fall war. Das Risiko einer wiederkehrenden Hyperkaliämie ist im Patiromer-Arm signifikant niedriger verglichen mit dem Placebo+zVT-Arm (RR (95 %-KI): 0,11 (0,03; 0,42); p = 0,0013) (Tabelle 4-67).

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter hatten zu Woche acht 23,1 % der < 65 jährigen Patienten im Patiromer-Arm und 47,6 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm eine wiederkehrende Hyperkaliämie. Im Patiromer-Arm war das Risiko einer wiederkehrenden Hyperkaliämie reduziert im Vergleich zum Placebo-zVT-Arm (RR (95 %-KI): 0,49 (0,21; 1,11); p = 0,0883). Bei den ≥ 65 jährigen Patienten hatten lediglich 10,3 % eine wiederkehrende Hyperkaliämie, während dies bei 71,0 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm der Fall war. Das Risiko einer wiederkehrenden Hyperkaliämie ist im Patiromer-Arm signifikant niedriger verglichen mit dem Placebo+zVT-Arm (RR (95 %-KI): 0,15 (0,05; 0,44); p = 0,0006) (Tabelle 4-67).

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppencharakteristika Geschlecht und Alter ausgegangen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer (Veltassa®) zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen wird als bestverfügbare Evidenz die pivotale Studie OPAL-HK herangezogen. Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer werden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN unter weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie OPAL-HK werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie OPAL-HK nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit (Abschnitt 4.3.1.3.1.11) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass in Part B bis Woche acht kein Patient im Patiromer- und ein Patient im Placebo+zVT-Arm (1,9 %) ein UE, das zum Tode führte, hatten. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486) (Tabelle 4-52).

Morbidität

Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)

Es konnte für diesen Endpunkt eine signifikant geringere Erhöhung des sK von Baseline zu Woche vier im Patiromer-Arm im Vergleich zum Placebo+zVT-Arm (LSM Differenz (SE): -0,64 (0,118); 95 %-KI: -0,89; -0,40; p < 0,0001) beobachtet werden. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis. Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-25).

Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l

In Part B bis Woche acht konnte im Patiromer-Arm ein geringer Anteil Patienten mit einem sK ≥ 5,1 mmol/l im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Dabei zeigten 90,4 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe einen sK ≥ 5,1 mmol/l, während dies bei 40,0 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 0,44 (0,32; 0,62); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-28).

Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l

In Part B bis Woche acht konnte im Patiromer-Arm ein geringer Anteil Patienten mit einem sK ≥ 5,5 mmol/l im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Dabei zeigten 57,7 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe einen sK ≥ 5,5 mmol/l, während dies bei 14,5 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 0,25 (0,13; 0,50); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-31).

Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Auftreten eines sK ≥ 5,1 mmol/l bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug acht Tage. Im Placebo+zVT-Arm trat signifikant schneller ein sK ≥ 5,1 mmol/l auf als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,27 (0,16; 0,45); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-34).

Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Auftreten eines sK ≥ 5,5 mmol/l bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug 43 Tage. Im Placebo+zVT-Arm trat signifikant schneller ein sK ≥ 5,5 mmol/l auf als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,19 (0,09; 0,42); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-37).

Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer wiederkehrenden Hyperkaliämie bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug 35 Tage. Im Placebo+zVT-Arm trat signifikant schneller eine wiederkehrende Hyperkaliämie auf als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,18 (0,09; 0,33); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-40).

Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm ein geringerer Anteil Patienten mit einer behandlungsbedürftigen wiederkehrenden Hyperkaliämie im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Dabei zeigten 61,5 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe eine wiederkehrende Hyperkaliämie, während dies bei 16,4 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 0,27 (0,14; 0,50); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-43).

Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie

Im Patiromer-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie bis Woche acht nicht erreicht. Die mediane Zeit im Placebo+zVT-Arm betrug 43 Tage. Im Placebo+zVT Arm brachen die Patienten signifikant schneller die RAASi-Therapie ab als im Patiromer-Arm (HR (95 %-KI): 0,07 (0,02; 0,23); p < 0,0001). Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung des sK gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-46).

Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

In Part B nahm bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten jegliche RAASi-Dosis ein im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe. Dabei nahmen 36,5 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe jegliche RAASi-Dosis ein, während dies bei 78,2 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant (RR (95 %-KI): 2,14 (1,46; 3,14); p = 0,0001).

In Part B nahm bis Woche acht im Patiromer-Arm ein höherer Anteil Patienten eine maximale RAASi-Dosis ein im Vergleich zu Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe. Dabei nahmen 11,5 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe eine maximale RAASi-Dosis ein, während dies bei 25,5 % der Patienten im Patiromer-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 2,21 (0,92; 5,32); p = 0,0774).

Dies spricht für eine Überlegenheit von Patiromer bezüglich der Aufrechterhaltung der RAASi-Therapie gegenüber Placebo+zVT (Tabelle 4-49).

Sicherheit

Zusammenfassung aller UE

In Part B konnte bis Woche acht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei jeglichem UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten, Therapie-bedingten UE, Schweren UE, SUE sowie UE von besonderem Interesse beobachtet werden (Tabelle 4-52).

Patiromer (N = 55) vs. Placebo+zVT (N = 52)

Jegliches UE	47,3 % vs. 46,2 %; RR (95 %-KI): 1,02 (0,68; 1,54); p = 0,9077
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,8 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten	1,8 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
Therapie-bedingte UE	7,3 % vs. 3,8 %; RR (95 %-KI): 1,89 (0,36; 9,89); p = 0,4504
Schwere UE	0,0 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
SUE	0,0 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486

Ergebnisse für **UE von besonderem Interesse** s. u. (UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %))

UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)

In Part B konnte bis Woche acht bei keinem UE nach SOC und keinem UE nach Preferred Term, welches bei ≥ 3 % der Patienten auftrat, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (Tabelle 4-53).

Patiromer (N = 55) vs. Placebo+zVT (N = 52): UE (nach MedDRA SOC)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12,7 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,60; 8,08); p = 0,2323
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7,3 % vs. 11,5 %; RR (95 %-KI): 0,63 (0,19; 2,11); p = 0,4536
Herzerkrankungen	7,3 % vs. 7,7 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,25; 3,59); p = 0,9343
Untersuchungen	5,5 % vs. 7,7 %; RR (95 %-KI): 0,71 (0,17; 3,02); p = 0,6417
Erkrankungen des Nervensystems	3,6 % vs. 9,6 %; RR (95 %-KI): 0,38 (0,08; 1,86); p = 0,2323
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5,5 % vs. 5,8 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436
Gefäßerkrankungen	1,8 % vs. 5,8 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,03; 2,93); p = 0,3104
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3,6 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,6 % vs. 0,0 %; RR (95 %-KI): 4,73 (0,23; 96,30); p = 0,4957
Psychiatrische Erkrankungen	1,8 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1,8 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,8 % vs. 0,0 %; RR (95 %-KI): 2,84 (0,12; 68,17); p > 0,9999
Augenerkrankungen	0,0 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,0 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486

Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)

In Part B konnte bis Woche acht bei keinem Therapie-bedingten UE nach SOC und keinem Therapie-bedingten UE nach Preferred Term, welches bei ≥ 3 % der Patienten auftrat, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (Tabelle 4-54).

Patiromer (N = 55) vs. Placebo+zVT (N = 52): Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5,5 % vs. 0,0 %; RR (95 %-KI): 6,63 (0,35; 125,23); p = 0,2435
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,8 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
Augenerkrankungen	0,0 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
Erkrankungen des Nervensystems	0,0 % vs. 1,9 %; RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486

UE von besonderem Interesse (nach SMQ und MedDRA Preferred Term ≥ 3 %)

Renale Ereignisse

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm (3,6 %) ein höherer Anteil Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (1,9 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984) (Tabelle 4-55).

Gastrointestinale Ereignisse

In Part B konnte bis Woche acht im Patiromer-Arm (12,7 %) ein höherer Anteil Patienten mit gastrointestinalen unspezifischen Entzündungs- und Dysfunktionszuständen im Vergleich zu Patienten im Placebo+zVT-Arm (3,8 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241) (Tabelle 4-56).

Kardiale Ereignisse

Kardiale Arrhythmien konnten in Part B bis Woche acht in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichermaßen beobachtet werden (Patiromer: 5,5 %; Placebo+zVT: 5,8 %; RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436) (Tabelle 4-57).

Veränderungen des Blutdrucks

In Part B hatte bis Woche acht im Patiromer-Arm kein Patient Hypertonie, während dies bei 3,8 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm beobachtet werden konnte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,19 (0,01; 3,85); p = 0,2338).

Hypotonie wurde bei keinem Patienten im Patiromer-Arm und bei 1,9 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm beobachtet. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486) (Tabelle 4-58).

SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)

In Part B hatte bis Woche acht im Patiromer-Arm kein Patient eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, während dies bei 1,9 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm beobachtet werden konnte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486) (Tabelle 4-59).

Insgesamt wurde bei keinem UE ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dies spricht für eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Patiromer gegenüber Placebo+zVT.

Effektmodifikation in Subgruppen

In den Interaktionstests (Tabelle 4-60, Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65) lagen bei dem Subgruppencharakteristikum Region für den Endpunkt *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)* (Tabelle 4-66) sowie für die Subgruppencharakteristika Geschlecht und Alter für den Endpunkt *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* (Tabelle 4-67) Belege für eine Interaktion vor. Für den Endpunkt *Sicherheit* lagen bei keinem Subgruppencharakteristikum Belege für eine Interaktion vor. Insgesamt wird in keiner der Subgruppen von einer relevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen. Die Effekte waren gleichgerichtet und entsprachen der Effektrichtung in der ITT-Population.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
AMETHYST-DN (RLY5016-205; NCT01371747; EudraCT 2011-000165-12; EUCTR2011-000165-12-HU)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Patiromer[a]+ Losartan/Spironolacton[b], Patiromer[a]+ Losartan/Spironolacton[b],
RLY5016-201 (NCT02033317)	ja	ja	abgeschlossen	8 Tage	Patiromer[b]
RLY5016-204 (NCT01130597)	ja	ja	abgeschlossen	56 Tage	Patiromer[c]
TOURMALINE (RLY5016-401; NCT02694744)	nein	ja	abgeschlossen	28 Tage	Patiromer+Essen[d], Patiromer[d]
RLY5016-103	ja	ja	abgeschlossen	2 Tage	Patiromer
EMERALD (RLY5016-206p; NCT03087058; EudraCT 2016-002785-31)	nein	ja	laufend	26 Wochen	Patiromer[f] Patiromer[f]

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
17-00051 (NCT03183778)	nein	ja	laufend	3 Wochen	Patiromer
NCT03326583	nein	ja	laufend	16 Wochen	Patiromer
NCT03229265	nein	ja	laufend	30 Tage ± 7 Tage	Patiromer
NCT02823626	nein	ja	laufend	10 Tage	Spironolacton+Patiromer[g]
NCT02842957	nein	ja	laufend	6 Monate	Lebensstiländerung+evtl. Patiromer[h] Übliche Versorgung inkl. evtl. Patiromer[h]

a: Stratum 1 mit einem sK > 5,0-5,5 mmol/l erhielten 8,4 g/d; 16, 8 g/d und 25,2 g/d Patiromer und Stratum 2 mit einem sK > 5,5-< 6,0 mmol/l erhielten 16,8 g/d; 25,2 g/d und 33,6 g/d Patiromer.
b: Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie bereits ACEi und/oder ARB mit oder ohne Spironolacton erhalten.
c: Patienten erhielten laut Einschlusskriterien der Studie Hämodialyse.
d: Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie bereits ACEi, ARB oder β-Blocker erhalten.
e: Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie auf einer stabilen RAASi-Medikation sein.
f: Patienten im Alter von 12-< 18 Jahre erhielten 4,2 g/d, 8,4 g/d und 16,8 g/d Patiromer; 6-< 12 Jahre: 2 g/d; 4 g/d und 16,8 g/d und 2-< 6 Jahre: 1 g/d; 2 g/d und 4 g/d Patiromer.
g: Patienten mussten laut Einschlusskriterien der Studie zu Baseline einen sK von < 5,5 mmol/l zeigen. Ob Spironolacton mit Patiromer kombiniert verabreicht wurde, war abhängig vom sK zur Baseline.
h: Patienten im Interventionsarm erhielten gemäß Protokoll Patiromer, sobald im Studienverlauf ein sK > 5,2 mmol/l festgestellt wurde. Patienten im Vergleichsarm konnten im Rahmen der üblichen Versorgung Patiromer nach Ermessen des behandelnden Arztes erhalten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 23.02.2018

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-76 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
RLY5016-201	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien. Die dreimal tägliche Gabe von 5 g Patiromer entspricht nicht den Angaben in der Fachinformation zu Patiromer.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RLY5016-204	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien. Die zweimal tägliche Gabe von 10 g Patiromer und die erlaubte Maximaldosis von 60 g Patiromer pro Tag entspricht nicht den Angaben in der Fachinformation zu Patiromer.
TOURMALINE (RLY5016-401)	Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien.
RLY5016-103	Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien. Es handelt sich bei dieser Studie um eine PD-Studie.
EMERALD (RLY5016-206p)	Die Studie ist laufend. Die Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
17-00051	Die Studie ist laufend. Studiendauer entspricht nicht den Einschluss-kriterien.
NCT03326583	Die Studie ist laufend. Studiendauer entspricht nicht den Einschluss-kriterien.
NCT03229265	Die Studie ist laufend. Studiendauer entspricht nicht den Einschluss-kriterien.
NCT02823626	Die Studie ist laufend. Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02842957	Die Studie ist laufend.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

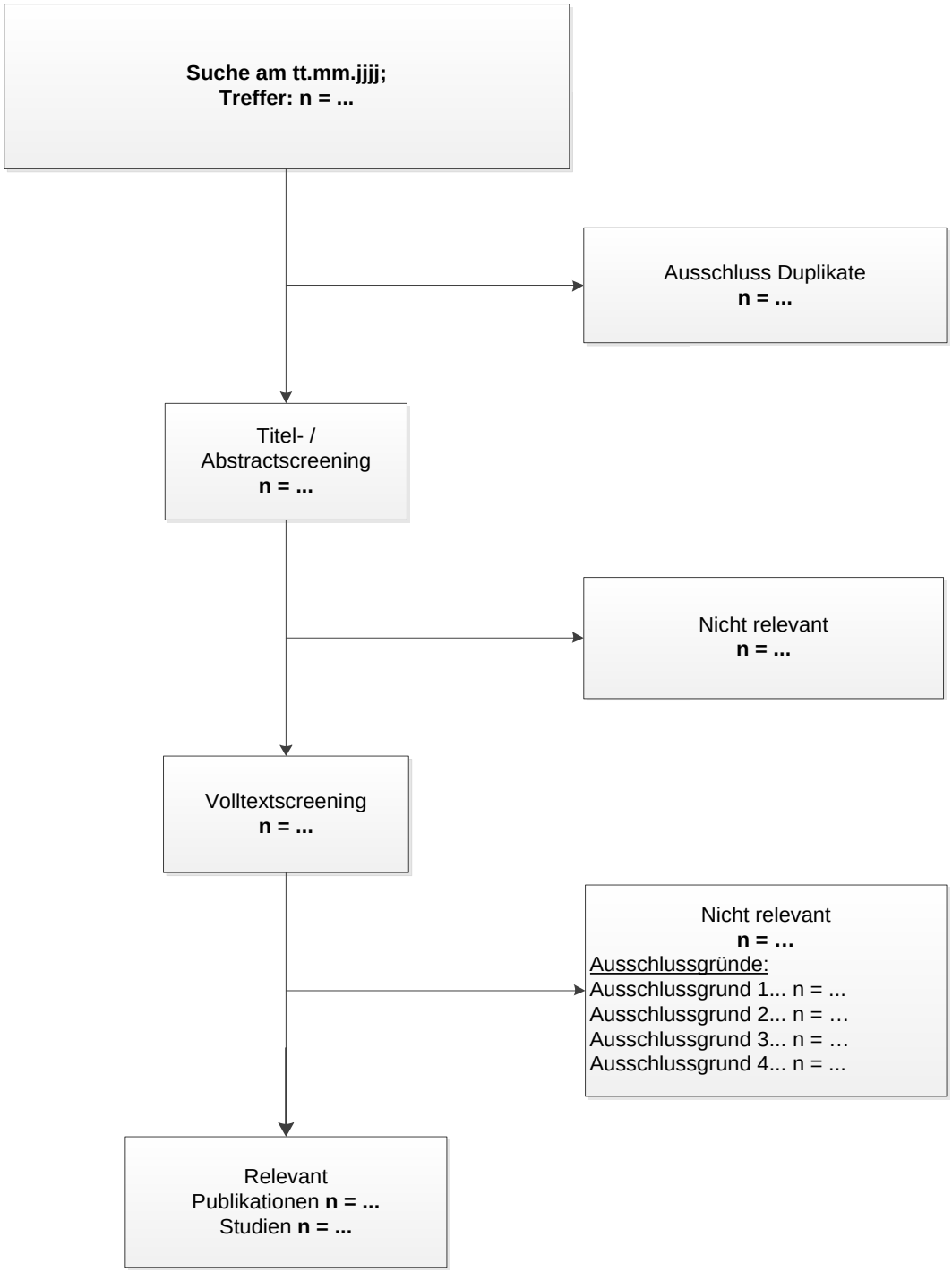


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

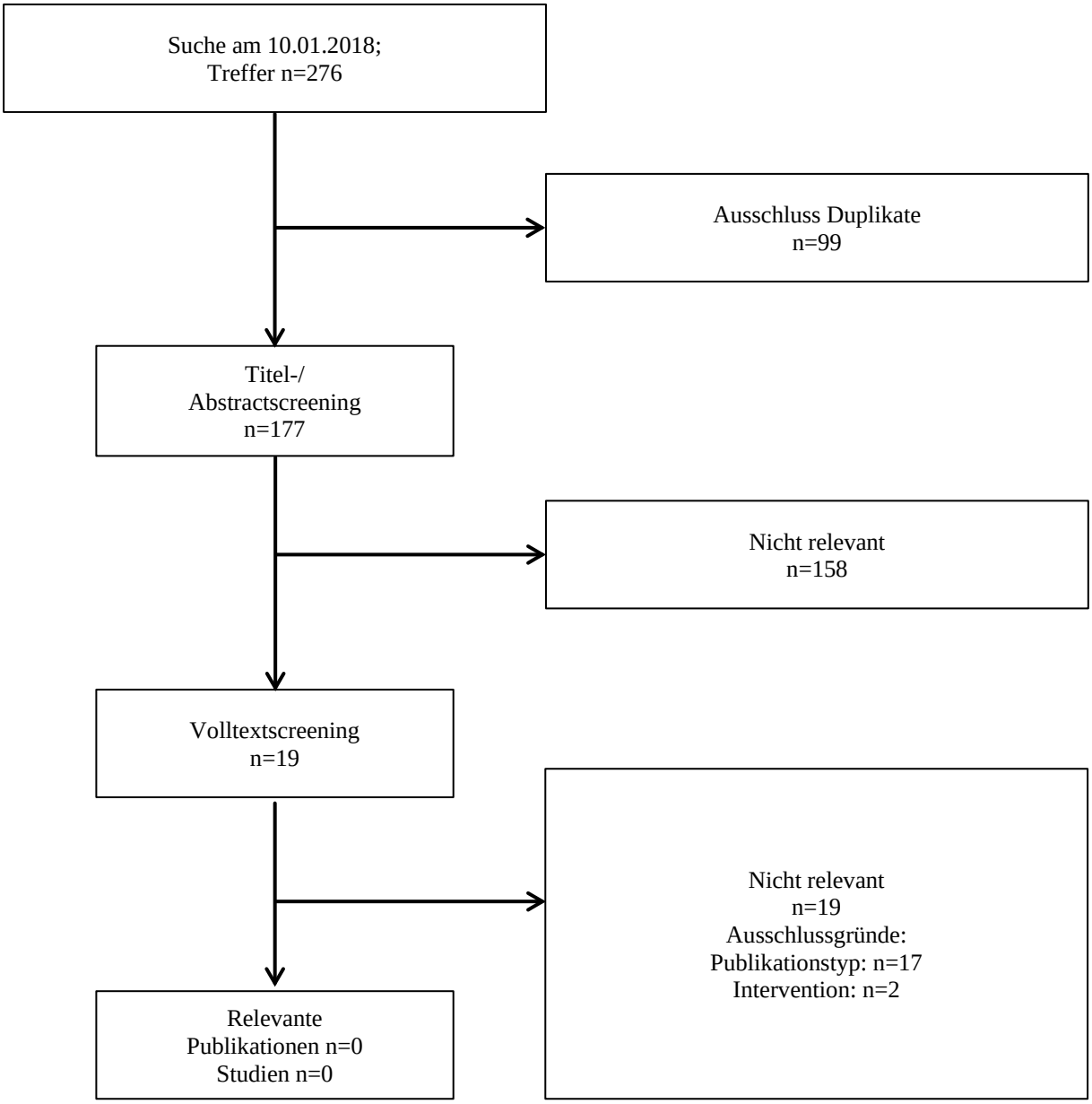


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 10.01.2018 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 276 Treffer, wobei diese 99 Duplikate enthielten. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane* über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der verbleibenden 177 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, wurden 19 Treffer als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Es wurde keiner der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-76) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-78 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.01.2018

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-79: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation, (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
randomisiert, Open-Label Dosisfindungsstudie (Zulassungsstudie)						
AMETHYST-DN (RLY5016-205)	ja	ja	nein	ja (62)	ja (63-66)	ja (67)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Zur Unterstützung der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante AMETHYST-DN Studie herangezogen. Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine Phase II Dosisfindungsstudie, bei der die Studienteilnehmer abhängig von dem sK-Wert bei Baseline in zwei Strata randomisiert wurden, die jeweils drei Dosisgruppen beinhaltete.

Die zur Unterstützung der Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung (Zielpopulation). Diese umfasst Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Hyperkaliämie. Die Charakterisierung der Studienpopulation und Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-80, Tabelle 4-81, Tabelle 4-82, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12).

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Angaben zu Charakterisierungen, Analysemethoden und Ergebnissen der Studie AMETHYST-DN wurden dem Studienprotokoll (62), dem statistischen Analyseplan (52), dem Studienbericht (49, 68) sowie den post-hoc Analysen (50) entnommen.

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nach-beobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AMETHYST-DN	randomisiert, Open-Label	Erwachsene mit Hyperkaliämie (und Bluthochdruck und diabetischer Nephropathie, die ACEi und/oder ARB mit oder ohne Spironolacton einnehmen)	**Alle randomisierten Patienten mit Patiromer-Behandlung = 306** **Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) = 222:** Randomisierung 1:1:1 in unterschiedliche Patiromer-Dosierungen: 8,4 g/d = 74 16,8 g/d = 74 25,2 g/d = 74 **Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l) = 84:** Randomisierung 1:1:1 in unterschiedliche Patiromer-Dosierungen: 16,8 g/d = 26 25,2 g/d = 28 33,6 g/d = 30	Run-in: bis zu 4 Wo. TIP: 8 Wo. LTMP: bis zu 44 Wo. Gesamt (TIP + LTMP): bis zu 52 Wo.	Multizentrisch in fünf Ländern (Georgien, Kroatien, Serbien, Slowenien, Ungarn) 06/2011 - 06/2013	Primärer Wirksamkeits-Endpunkt (TIP): Veränderung des sK von Baseline zu Wo. 4 oder vor Beginn der Dosistitration von Patiromer. Primärer Sicherheits-Endpunkt (LTMP): Häufigkeit und Schweregrad von UE. Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte (TIP): Mittlere Veränderung des sK von Baseline bis Wo. 8 oder vor Beginn der Dosistitration von Patiromer. Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu Post-Baseline Studienvisiten. Zeit bis zum ersten sK zwischen 4,0 mmol/l bis 5,0 mmol/l. Mittlere Veränderung des sK vom Ende der Patiromer-Behandlung zu Follow-up Studienvisiten für Patienten, die die Studie während oder nach der TIP abbrachen.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nach-beobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Anteil Patienten mit sK zwischen 3,5 und 5,5 mmol/l pro Studienvisite und während der TIP. Anteil Patienten mit sK zwischen 4,0 und 5,0 mmol/l pro Studienvisite und während der TIP. Anteil Patienten, die die Studie aufgrund von hohen sK-Werten abbrachen. Anteil Patienten mit gleichbleibender Patiromer-Dosierung zu Wo. 4 und 8. Anteil Patienten, die eine Patiromer-Dosistitration benötigen. Anteil Patienten mit stabiler Patiromer-Dosis zu Wo. 8 (definiert als gleichbleibende Dosis bei drei aufeinander folgenden Studienvisiten). Zeit bis zur ersten Titration der Patiromer-Dosis. Mittlere Anzahl an Titrationen der Patiromer-Dosis.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nach-beobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Mittlere Veränderung des Blutdrucks von R0 (Kohorte 1 und 2) oder T0 (Kohorte 3) zu Wo.4 und 8 Mittlere Veränderung des Urin-ACR von R0 (Kohorte 1 und 2) oder T0 (Kohorte 3) zu Wo. 4 und 8. Anteil Patienten mit ≥ 35 % Reduktion des Urin-ACR von R0 (Kohorte 1 und 2) oder T0 (Kohorte 3) zu Wo. 4 und 8. Anteil Patienten mit Urin-ACR ≥ 500 mg/g zu R0 (Kohorte 1 und 2) oder T0 (Kohorte 3) , die einen ACR < 500 mg/g bis Wo. 4 und 8 erreichten. Anteil Patienten mit Urin-ACR ≥ 300 mg/g zu R0 (Kohorte 1 und 2) oder T0 (Kohorte 3), die einen ACR < 300 mg/g bis Wo. 4 und 8 erreichten. <u>Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte (LTMP):</u> Interpolierte Zeit während der LTMP mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nach-beobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Anteil Patienten mit sK unter, innerhalb und über bestimmten Zielwerten zu jeder Studienvisite. Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten. Mittlere Veränderung des sK vom Ende der Patiromer-Behandlung zu Follow-up Studienvisiten für Patienten, die die Studie während oder nach der TIP oder LTMP abbrachen. Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten. Patiromer-Dosen pro Studienvisite Anzahl und Typ der Patiromer-Dosistitration pro Studienvisite
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, Tab. 9, 10, Abschn. 9.1, 9.5.3						

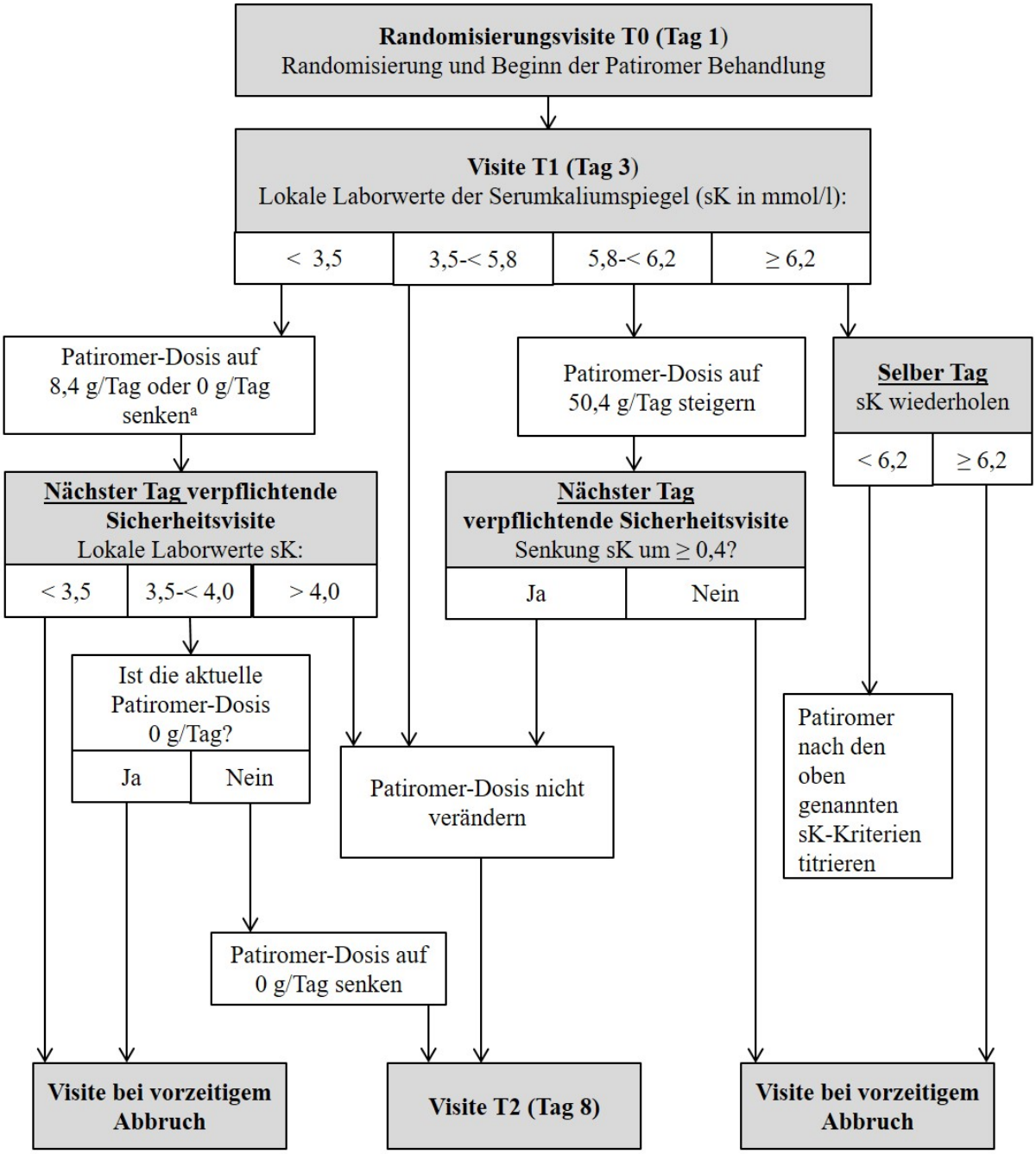
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppen**		
AMETHYST-DN			
Run-in Periode (bis zu 4 Wo.)			
	Kohorte 1 (sK 4,3 - 5,0 mmol/l)	**Kohorte 2 (sK 4,3 - 5,0 mmol/l)**	**Kohorte 3 (sK > 5,0 - < 6,0 mmol/l)**
	Abbruch von ACEi/ARB Therapiebeginn mit Losartan 100 mg/d Zugabe von Spironolacton zu Wo. 2, wenn notwendig	Weitere Behandlung mit ACEi/ARB Zugabe von Spironolacton 25 -50 mg/d	**Kein Run-in notwendig** Erhaltung der Therapie mit ACEi/ARB sofortige Randomisierung in Stratum 1 und 2
Behandlungsinitiierungsperiode (TIP) (8 Wo.)			
	Stratum 1 (sK >5,0 - 5,5 mmol/l)		**Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**
	1:1:1 Randomisierung in eine der drei Startdosen:8,4 g/d, 16,8 g/d oder 25,2 g/d Beginn der jeweiligen Patiromer-Behandlung und Titration[a] der Patiromer-Dosierung gemäß Protokoll		1:1:1 Randomisierung in eine der drei Startdosen:16,8 g/d, 25,2 g/d oder 33,6 g/d Beginn der jeweiligen Patiromer-Behandlung und Titration[a] der Patiromer-Dosierung gemäß Protokoll
Langzeitbehandlungsperiode (LTMP) (44 Wo.)			
	Stratum 1 (sK >5,0 - 5,5 mmol/l)		**Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**
	Beibehaltung der jeweiligen Patiromer-Behandlung und Titration[a] der Patiromer-Dosierung gemäß Protokoll		Beibehaltung der jeweiligen Patiromer-Behandlung und Titration[a] der Patiromer-Dosierung gemäß Protokoll

a: Die Patiromer-Dosis konnte von Tag 3 bis Woche 52 angepasst werden, damit der sK im Zielbereich blieb. (Zielbereich während der TIP: 4,0 - 5,0 mmol/l und während der LTMP: 3,8 - 5,0 mmol/l).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

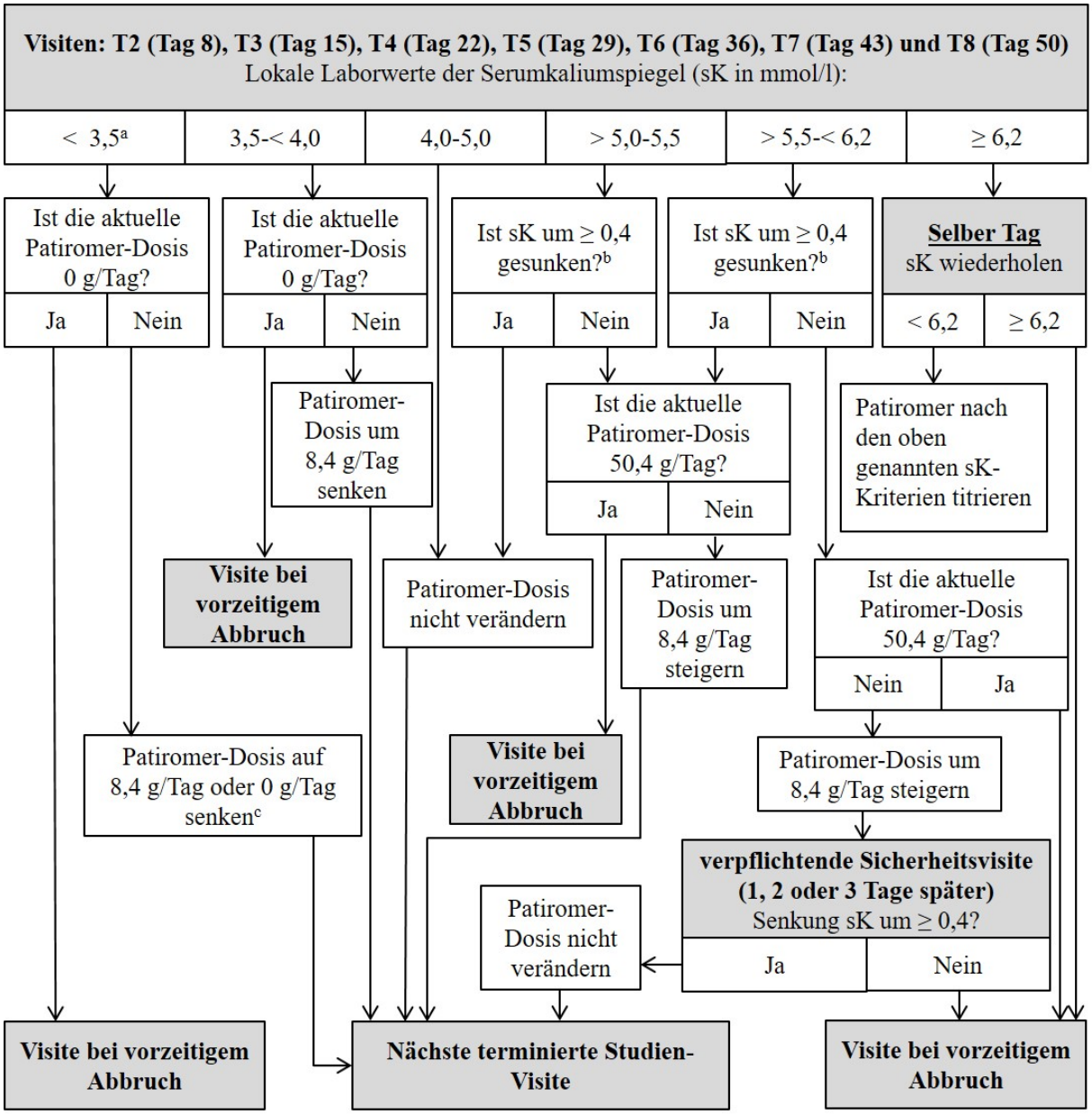
Quelle: Studienbericht, Abb. 1, Tab. 2



[a]: Senkung der Patiromer-Dosis auf 0 g/Tag nur dann, wenn der Teilnehmer aktuell 8,4 g/Tag Patiromer erhielt.

Quelle: Studienbericht, Abbildung 2

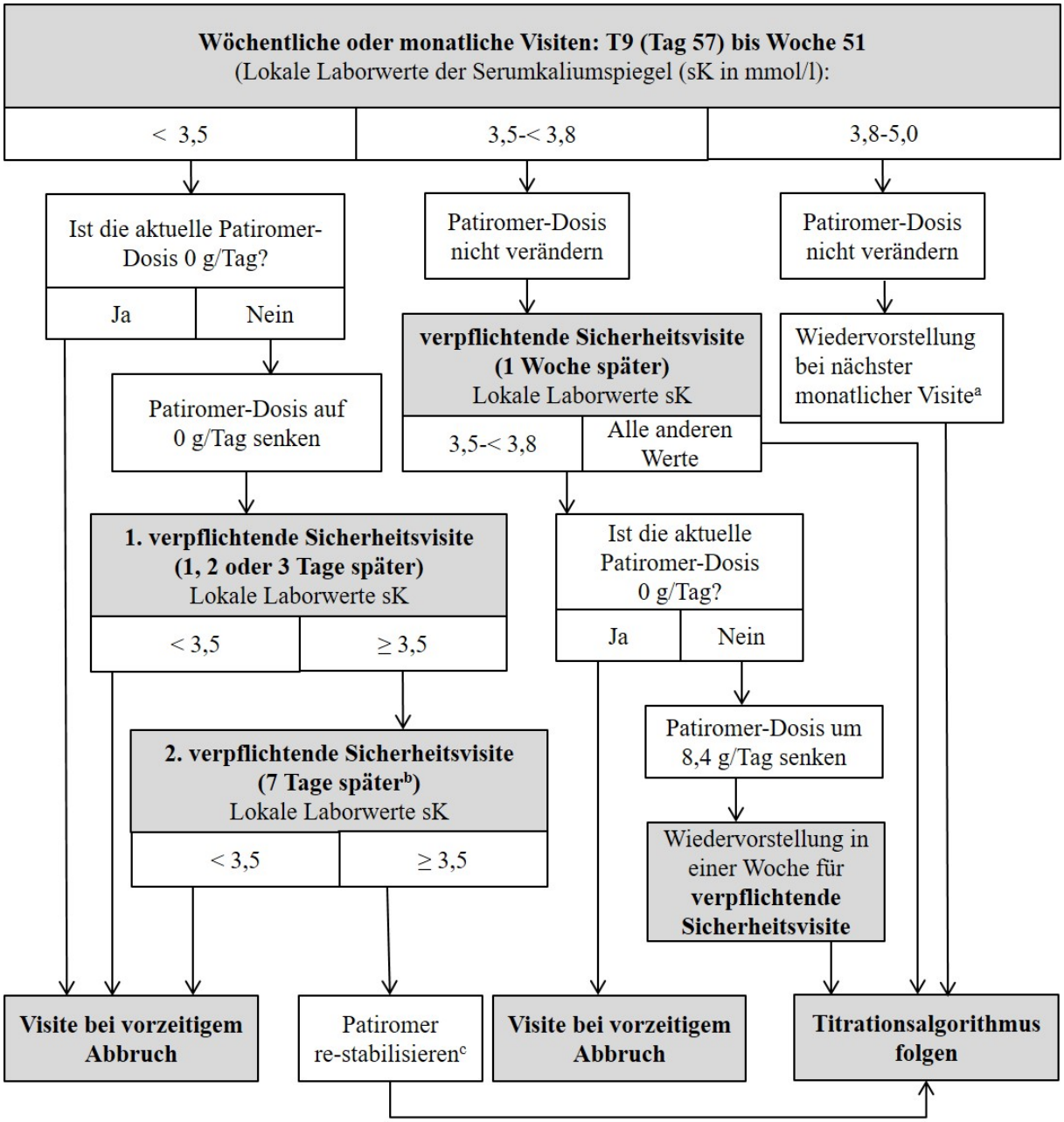
Abbildung 4-9: Titrationsschema für die T1 Visite in der Behandlungsinitiierungsperiode.



a: Wenn sK bei zwei konsekutiven terminierten Visiten (mit einer Woche Abstand) unabhängig von der Patiromer-Dosis < 3,5 mmol/l blieb, wurde der Teilnehmer von der Studie ausgeschlossen.
b: Verglichen mit sK der vorherigen terminierten Visite eine Woche vorher
c: Senkung der Patiromer-Dosis auf 0 g/Tag nur dann, wenn der Teilnehmer aktuell 8,4 g/Tag Patiromer erhielt.

Quelle: Studienbericht, Abbildung 3

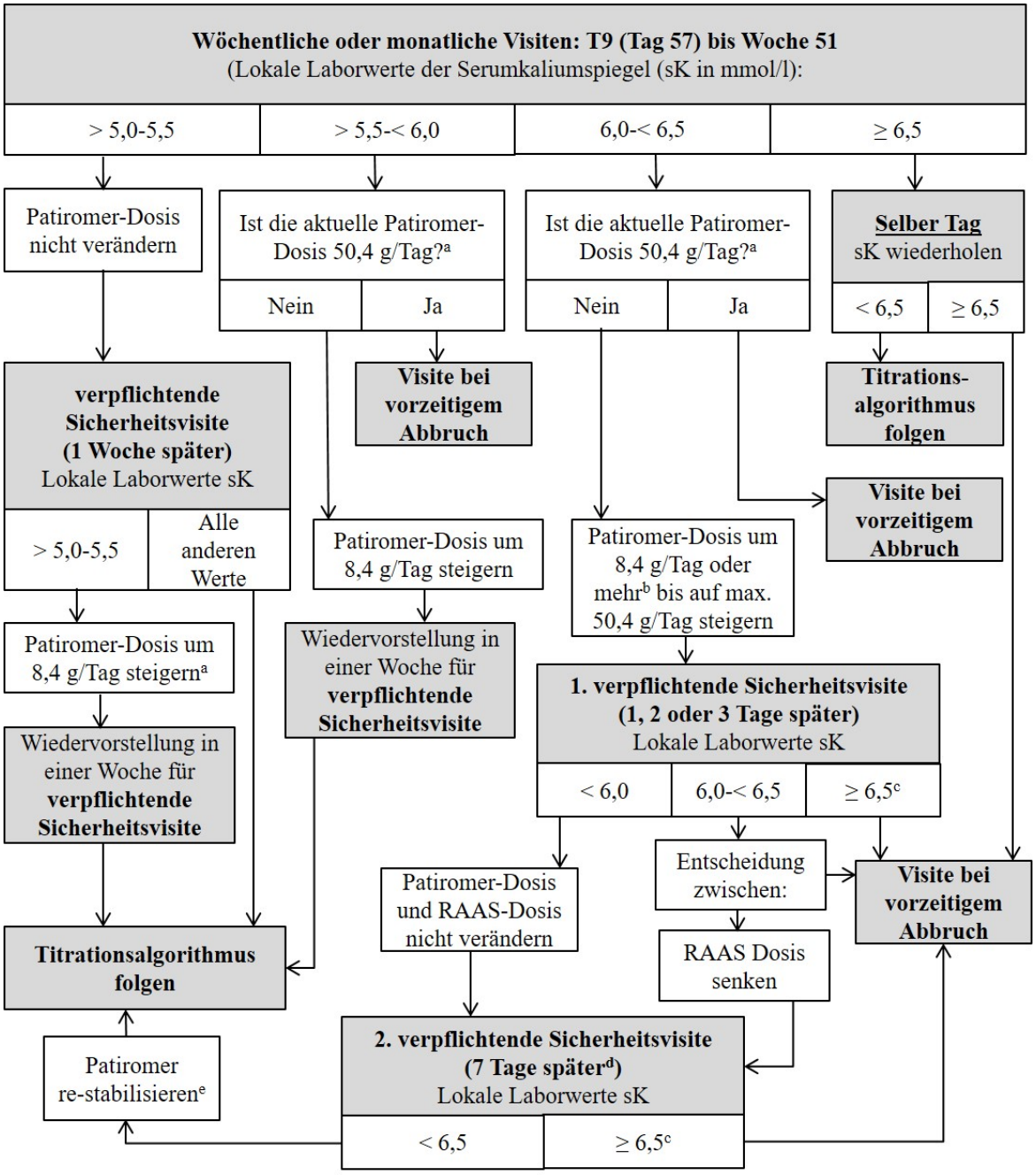
Abbildung 4-10: Titrationsschema für Visiten T2-T8 in der Behandlungsinitiierungsperiode.



[a]: Zu Visite T9 (Tag 57) traf diese Regel nur auf Teilnehmer zu, die die gleiche Dosis Patiromer über die letzten drei konsekutiven wöchentlichen Visiten erhalten hatten.
[b]: Sieben Tage seit die Patiromer-Dosis geändert wurde bei der vorangegangenen regulären wöchentlichen oder monatlichen Visite.
[c]: Patiromer-Restabilisierung wurde definiert als gleiche Dosis Patiromer über drei konsekutive wöchentliche Visiten.

Quelle: Studienbericht, Abbildung 4

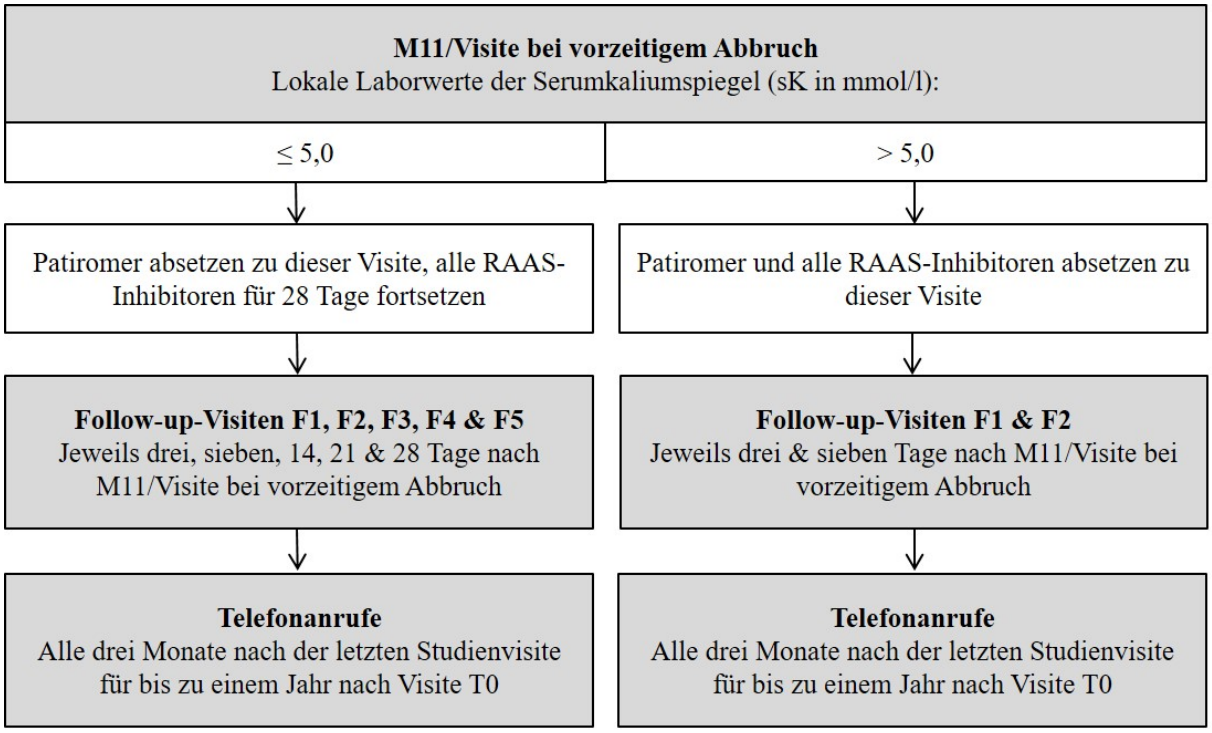
Abbildung 4-11: Titrationsschema für Visite T9 in der Langzeitbehandlungsperiode (1. Teil).



a: Teilnehmer, die bereits die maximale Patiromer-Dosis von 50,4 g/Tag erhielten und eine weitere Erhöhung benötigten, wurden von der Studie ausgeschlossen.
b: Die Erhöhung der Patiromer-Dosis konnte mehr als 8,4 g/Tag betragen, wenn nötig (Entscheidung des Prüfarztes).
c: sK ≥ 6,5 mmol/l erforderte eine erneute Testung am selben Tag vor einer Entscheidung über die Titration.
d: Sieben Tage seit die Patiromer-Dosis geändert wurde bei der vorangegangen regulären wöchtentlichen oder monatlichen Visite.
e: Patiromer-Restabilisierung wurde definiert als gleiche Dosis Patiromer über drei konsekutive wöchentliche Visiten.

Quelle: Studienbericht, Abbildung 5

Abbildung 4-12: Titrationsschema für Visite T9 in der Langzeitbehandlungsperiode (2. Teil).



Quelle: Studienprotokoll, Appendix F

Abbildung 4-13: Flow-Chart zum Behandlungsabbruch/frühzeitiger Studienabbruch

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AMETHYST-DN**		
Behandlungsgruppe **Merkmal, statistisches Maß**	**Stratum 1** **(sK >5,0 - 5,5 mmol/l)**	**Stratum 2** **(sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	**Gesamt**
Demographie			
N	220	84	304
Alter (Jahre), MW (STD)	66,5 (8,75)	65,8 (8,24)	66,3 (8,61)
Geschlecht, n (%)			
weiblich	81 (36,8)	31 (36,9)	112 (36,8)
männlich	139 (63,2)	53 (63,1)	192 (63,2)
Alterskategorie (Jahre), n (%)			
< 65	85 (38,6)	37 (44,0)	122 (40,1)
≥ 65	135 (61,4)	47 (56,0)	182 (59,9)
≥ 75	49 (22,3)	11 (13,1)	60 (19,7)
Ethnie, n (%)	kaukasisch: 220 (100,0)	kaukasisch: 84 (100,0)	kaukasisch: 304 (100,0)

Studie	**AMETHYST-DN**		
Behandlungsgruppe **Merkmal, statistisches Maß**	**Stratum 1** **(sK >5,0 - 5,5 mmol/l)**	**Stratum 2** **(sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	**Gesamt**
Ethnizität, n (%)			
nicht hispanisch oder Latino	220 (100,0)	84 (100,0)	304 (100,0)
hispanisch oder Latino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Größe (cm), MW (STD)	171,0 (8,21)	170,6 (8,54)	170,9 (8,29)
Gewicht (kg), MW (STD)	86,0 (12,37)	87,5 (13,40)	86,4 (12,66)
BMI (kg/m^2)	29,5 (4,04)	30,2 (4,61)	29,7 (4,21)
Krankheitshistorie			
Erstes Auftreten der chronischen Nieren-erkrankung (Jahre), MW (STD)	2,8 (3,67)	3,2 (2,98)	2,9 (3,50)
Erstes Auftreten der chronischen Nieren-erkrankung in Kategorien, n (%)			
< 5 Jahre	188 (85,5)	61 (72,6)	249 (81,9)
5 - 10 Jahre	24 (10,9)	20 (23,8)	44 (14,5)
> 10 Jahre	8 (3,6)	3 (3,6)	11 (3,6)
eGFR zum Screening (ml/min/1,73 m^3)			
n	216	82	298
MW (STD)	42,3 (15,06)	36,1 (16,39)	40,6 (15,66)
Stadium der chronischen Nieren-erkrankung (eGFR zum Screening), n (%)			
Stadium 1 (≥ 90)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Stadium 2 (60 - 89)	22 (10,0)	7 (8,3)	29 (9,5)
Stadium 3a (45 - 59)	68 (30,9)	17 (20,2)	85 (28,0)
Stadium 3b (30 - 44)	84 (38,2)	27 (32,1)	111 (36,5)
Stadium 4 (15 - 29)	39 (17,7)	27 (32,1)	66 (21,7)
Stadium 5 (< 15)	2 (0,9)	4 (4,8)	6 (2,0)

Studie	**AMETHYST-DN**		
Behandlungsgruppe **Merkmal, statistisches Maß**	**Stratum 1 (sK >5,0 - 5,5 mmol/l)**	**Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	**Gesamt**
sK zum Screening (mmol/l)			
n	218	83	301
MW (STD)	5,00 (0,356)	5,39 (0,541)	5,11 (0,449)
Urin-ACR (mg/g)[a]			
n	211	82	293
MW (STD)	1.123,5 (1901,0)	1.217,0 (1.666,4)	1.149,7 (1.836,0)
Zeit seit der T2DM Diagnose (Jahre), MW (SD)	12,6 (7,68)	14,5 (8,78)	13,1 (8,03)
Zeit seit der T2DM Diagnose in Kategorien, n (%)			
< 5 Jahre	26 (11,8)	11 (13,1)	37 (12,2)
5 - 10 Jahre	81 (36,8)	20 (23,8)	101 (33,2)
> 10 Jahre	113 (51,4)	53 (63,1)	166 (54,6)
Hypertonie, n (%)			
Ja	220 (100,0)	84 (100,0)	304 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit seit der Hypertonie-Diagnose (Jahre), MW (STD)	12,5 (7,92)	15,6 (9,18)	13,4 (8,39)
Zeit seit der Hypertonie-Diagnose in Kategorien, n (%)			
< 5 Jahre	28 (12,7)	6 (7,1)	34 (11,2)
5 - 10 Jahre	71 (32,3)	21 (25,0)	92 (30,3)
> 10 Jahre	121 (55,0)	57 (67,9)	178 (58,6)
Systolischer Blutdruck zum Screening[b] (mmHg), MW (STD)	155,1 (11,18)	156,5 (13,82)	155,5 (11,96)
Diastolischer Blutdruck zum Screening[b] (mmHg), MW (STD)	84,4 (10,85)	82,9 (12,47)	84,0 (11,32)
Herzinsuffizienz, n (%)			
Ja: NYHA Klasse I	18 (8,2)	8 (9,5)	26 (8,6)
Ja: NYHA Klasse II	59 (26,8)	20 (23,8)	79 (26,0)
Nein	143 (65,0)	56 (66,7)	199 (65,5)

Studie	**AMETHYST-DN**		
Behandlungsgruppe **Merkmal, statistisches Maß**	**Stratum 1** **(sK >5,0 - 5,5 mmol/l)**	**Stratum 2** **(sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	**Gesamt**
Ejektionsfraktion (%)			
n	123	42	165
MW (STD)	48,8 (8,33)	53,1 (9,71)	49,9 (8,87)

a: MW von drei Urin-ACR-Messungen: Screening, dem Tag vor Beginn der Run-in Periode und dem ersten Tag der Run-in Periode.
b: MW von drei gemessenen Werten zum Screening.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: End of text tables and figures, Tab. 14.1.4

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie über 52 Wochen. Ziel dieser Dosisfindungsstudie war die Erhebung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Patiromer-Therapie bei der Behandlung einer Hyperkaliämie bei Patienten mit Bluthochdruck und diabetischer Nephropathie, die ACEi und/oder ARB zum Teil in Kombination mit Spironolacton, erhielten. Des Weiteren sollte die kontinuierliche Anwendung von oral verabreichtem Patiromer untersucht werden.

Die Studie untergliederte sich in zwei Behandlungsperioden: eine achtwöchige Behandlungsinitiierungsperiode (TIP) und eine Langzeitbehandlungsperiode (LTMP) über 44 Wochen (Tabelle 4-80). Die LTMP wurde über ein Amendment zum Studienprotokoll initiiert.

Basierend auf dem Original-Studienprotokoll nahm diese Studie Patienten auf, die nicht an einer Hyperkaliämie litten (sK-Wert < 5,0 mmol/l) und potenziell für eine Initiierung oder Optimierung einer RAASi-Therapie geeignet waren. Die Patienten waren weiterhin geeignet für eine Patiromer-Therapie, wenn sie in der Run-in Periode eine Hyperkaliämie entwickelten. Während der Rekrutierung der Patienten wurde in Einzelfällen festgestellt, dass Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, bereits an einer Hyperkaliämie litten. Über eine Protokolländerung (Amendment 1) konnten diese Patienten ohne Run-in Periode direkt in die Studie eingeschlossen werden (Tabelle 4-81). Es erfolgte zudem eine Einteilung in Patienten mit Hyperkaliämie und Patienten, die keine Hyperkaliämie aufwiesen (sK-Wert < 5,0 mmol/l) (Tabelle 4-81) (Amendment 1 Studienprotokoll (62)).

Eingeschlossen wurden in die Studie AMETHYST-DN Männer und Frauen zwischen 30-80 Jahren, bei denen die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von > 30 Jahren gestellt worden war und die mindestens ein Jahr mit Insulin oder einem oralen Antidiabetikum behandelt worden waren. Die Studienteilnehmer mussten zum Screening eine chronische Nierenerkrankung (eGFR 15 bis < 60 ml/min/1,73m^2) aufweisen und ACEi und/oder ARB für mindestens 28 Tage vor dem Screening eingenommen haben. Studienteilnehmer mit einer Hypertonie in der Anamnese mussten einen mittleren systolischen Blutdruck von > 130 bis ≤ 180 mmHg und einen mittleren diastolischen von > 80 bis ≤ 110 mmHg (sitzend) zum Screening aufweisen. Patienten der Kohorten 1 und 2 mussten eine gesicherte Diagnose einer Hypertonie vorweisen. Bei Studienteilnehmern, die in die Kohorte 3 eingeschlossen wurden, war dies nicht vorausgesetzt. Die für den Einschluss erforderlichen sK-Werte der einzelnen Kohorten sind in Tabelle 4-81 dargestellt.

Die Randomisierung in die Kohorten 1 und 2 erfolgte im Verhältnis 3:1 zu Beginn der vierwöchigen Run-in Periode (Tabelle 4-81). Die Studienteilnehmer in Kohorte 1 brachen die Behandlung mit ACEi und/oder ARB ab und starteten eine Therapie mit 100 mg/Tag Losartan. In der Kohorte 2 behielten die Studienteilnehmer ihre Medikation mit ACEi und/oder ARB bei, und erweiterten diese um 25 mg/Tag Spironolacton. Alle Studienteilnehmer, die keine Hyperkaliämie aufwiesen (sK-Wert 4,3 bis 5,0 mmol/l; nach Studienprotokolländerung (62)), wurden in die Kohorte 1 aufgenommen, die Aufnahme in die Kohorte 2 wurde im Studienverlauf gestoppt (nur drei Studienteilnehmer wurden in diese Kohorte randomisiert) und in eine dritte Kohorte wurden Studienteilnehmer mit einem sK-Wert von > 5,0 bis 6,0 mmol/l eingeteilt. Die Studienteilnehmer der Kohorte 3 führten die Medikation mit ACEi und ARB (sowie weiteren antihypertensiven Medikamenten) fort. Für Patienten der Kohorte 3 erfolgte die Randomisierung direkt ohne Run-in Periode.

Abhängig vom sK wurden die Studienteilnehmer aller Kohorten in zwei Strata randomisiert (306 Patienten) (Tabelle 4-81). Innerhalb eines Stratums, wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1:1 zur Behandlung mit einer von drei Initialdosen Patiromer randomisiert (Tabelle 4-81). Die Patiromer-Dosis konnte, um den sK-Wert im Zielbereich zu halten, während der Studie nach einem spezifischen Titrationsalgorithmus angepasst werden. Eine detaillierte Beschreibung befindet sich in Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 (TIP) sowie Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 (LTMP).

Als primärer Endpunkt der Studie AMETHYST-DN war für die acht-wöchige TIP *Veränderung des sK von Baseline zu Woche 4 oder vor Beginn der Dosistitration von Patiromer* definiert worden. Während der LTMP wurde *Häufigkeit und Schweregrad von UE* als primärer Sicherheitsendpunkt erhoben. Die weiteren sekundären Endpunkte sind in Tabelle 4-80 zusammengefasst.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine internationale, multizentrische Studie. Alle Studienzentren befanden sich in Europa. Alle eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung. Die Studienpopulation und die deutsche Zielpopulation sind im Hinblick auf das Alter annähernd strukturgleich, wie aus der in Modul 3 dargestellten GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank hervorgeht (Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (59). Die Begleittherapien wurden unter Berücksichtigung anerkannter Leitlinien verabreicht (60, 61).

Zusammenfassend sind daher die Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
AMETHYST-DN	ja	ja	nein	nein	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie über 52 Wochen. Die Randomisierung in die Kohorten 1 und 2 erfolgte für die Run-in Periode computergestützt im Verhältnis 3:1. Kohorte 3 wurde, ohne die Run-in Periode zu durchlaufen, direkt in die TIP randomisiert. Abhängig vom sK des Studienteilnehmers, wurden diese in zwei Strata randomisiert. Innerhalb eines Stratums, wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1:1 zur Behandlung mit einer von drei Initialdosen randomisiert.

Die Randomisierung in die Kohorten und Strata erfolgte adäquat zentral und computergestützt mittels des IXRS.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Es handelt sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichstherapie, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht durchführbar war aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis basierend auf den sK anpassen. Das Studienprotokoll verlangte die Modifikation der Patiromer-Dosis in Abhängigkeit vom gemessenen sK-Wert. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt (Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12).

Die Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* wurden für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die TIP sowie die LTMP getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren.

Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Endpunkt**	**Untersucht in der Studie AMETHYST-DN**
Nutzendimension		
Mortalität	-	nein[a]
Morbidität	Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l	ja
	Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten	ja
	Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten	ja
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	-	nein
Sicherheit	Sicherheit	ja

a: Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.1 Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie AMETHYST-DN nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit (Abschnitt 4.3.2.3.3.5) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass bei neun Patienten (4,1 %) in Stratum 1 und sechs Patienten (7,1 %) in Stratum 2 UE zum Tod führten (Tabelle 4-96).

4.3.2.3.3.2 Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMETHYST-DN	**Erhebung** sK-Wert[a]: • sK-Erhebung wurde etwa zur selben Zeit am Morgen sowohl vom Zentral- als auch Lokallabor erhoben • sK bei allen Studienvisiten durch den Prüfarzt erhoben. *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* • Zeit (in Tagen) innerhalb des Zielbereiches von 3,8 - 5,0 mmol/ während der LTMP • Definition des Zeitintervalls innerhalb des Zielbereiches: Anzahl der Tage von der interpolierten Zeit, zu der ein Studienteilnehmer den Zielbereich erreichte, bis zu dem interpolierten Tag, an dem ein Studienteilnehmer außerhalb des Zielbereiches war • Die gesamte Zeit, in der ein Studienteilnehmer innerhalb des Zielbereiches war, war die Summe aller Zeitintervalle innerhalb des Zielbereichs • Standardisierte Zeit (in Tagen) innerhalb des Zielbereiches: entspricht der totalen Zeit innerhalb des Zielbereiches geteilt durch die gesamten Tage, die ein Studienteilnehmer in der LTMP der Studie verblieb. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population, mit Studienteilnehmern, die in die LTMP eingetreten sind • Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistik. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population die in die LTMP eingetreten sind • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Mittlere und mediane Zeit mit STD bzw. Minimum und Maximum.
a: Eine detaillierte Beschreibung der sK-Erhebung ist in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AMETHYST-DN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Bakris et al., 2015

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein nicht-verblindetes Design, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten nicht durchführbar. Die Titrationsalgorithmen für die Anpassung der Patiromer-Dosis waren a priori detailliert festgelegt.

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der ITT-Population mit Studienteilnehmern, die in die LTMP eingetreten sind durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und in die LTMP eingetreten sind. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da die Robustheiten der Ergebnisse nur für die LTMP gewährleistet werden kann, wird der Endpunkt *Interpolierte Zeit mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l* nicht für die gesamte Behandlungsperiode dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**n[a]**	**MW (STD)**	**Median (Min; Max)**
Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l			
LTMP (Woche 12 bis Woche 52)			
Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l			
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	178	256,5 (78,17)	289,9 (17; 325)
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	66	245,0 (75,76)	276,6 (65; 312)
Standardisierte Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l			
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	178	0,90 (0,133)	0,96 (0,39; 1,03)
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	66	0,88 (0,136)	0,93 (0,33; 1,0)

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind. Zwei Patienten wurden nicht mit in die Analyse einbezogen, da aufgrund von frühzeitigem Studienabbruch keine sK-Messung während der LTMP stattgefunden hat.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.2.2.5

In Stratum 1 hielten die Patienten während der LTMP den sK 256,5 Tage innerhalb des Zielbereiches von 3,8 bis 5,0 mmol/l und in Stratum 2 245,0 Tage. Die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs lag bei Patienten in Stratum 1 bei 0,9 Tagen und in Stratum 2 bei 0,88 Tagen (Tabelle 4-87).

Die Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN wurde ergänzend unter weitere Untersuchungen herangezogen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist nicht durchführbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.3 Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMETHYST-DN	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-85 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* **Erhebung** • Der Baseline-Wert ist die letzte verfügbare Messung, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben wurde. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population, mit Studienteilnehmern, die in die LTMP eingetreten sind • Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistik. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population, mit Studienteilnehmern, die in die LTMP eingetreten sind • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • MW und Median zur Baseline und zu Woche 52 mit STD bzw. Minimum und Maximum • Mittlere und mediane Veränderung zur Baseline mit STD bzw. Spanne.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AMETHYST-DN	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Bakris et al., 2015

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein nicht-verblindetes Design, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Titrationsalgorithmen für die Anpassung der Patiromer-Dosis waren a priori detailliert festgelegt.

Die Analyse des Endpunktes wurde post-hoc auf Basis der Patienten in der ITT-Population, die in die LTMP eingetreten sind, durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und in die LTMP übergegangen sind. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte für die TIP sowie die LTMP getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren.

Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**n[b]**	**MW (STD)**	**Median (Min; Max)**	**Differenz zur Baseline**	
				MW (STD)	**Median (Min; Max)**
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten					
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)					
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					
N[a] = 180					
Baseline (T0)	143	5,13 (0,248)	5,1 (4,40; 6,00)	-0,49 (0,441)	-0,5 (-1,40; 0,90)
Woche 52		4,64 (0,396)	4,7 (3,60; 6,00)		
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)					
N[a] = 66					
Baseline (T0)	49	5,63 (0,285)	5,6 (4,90; 6,30)	-1,03 (0,480)	-1,0 (-1,90; 0,20)
Woche 52		4,59 (0,413)	4,6 (3,40; 5,80)		

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind.
b: Es wurden die Ergebnisse der Studienteilnehmer zusammengefasst, die zur Baseline und zu Woche 52 einen sK-Wert hatten.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.2.1.4

Sowohl in Stratum 1 (Differenz zur Baseline MW (STD): -0,49 (0,441)) als auch in Stratum 2 (Differenz zur Baseline MW (STD): -1,03 (0,480)) konnte von Baseline bis Woche 52 eine Senkung des sK beobachtet werden (Tabelle 4-90).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist nicht durchführbar, da nur die Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN ergänzend unter weitere Untersuchungen herangezogen wird.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMETHYST-DN	Die sK-Erhebung wurde in Tabelle 4-85 zusammengefasst und ist in Abschnitt 4.2.5.2 detaillierter aufgeführt. *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* **Erhebung** • Die Bedingungen für einen Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten sind in Abbildung 4-9; Abbildung 4-10; Abbildung 4-11; Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 detailliert beschrieben. **Datenanalyse** • Auf Basis der ITT-Population • Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistik. **Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße** • Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population • Anzahl der analysierten Studienteilnehmer • Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AMETHYST-DN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Bakris et al., 2015

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein nicht-verblindetes Design, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Titrationsalgorithmen für die Anpassung der Patiromer-Dosis waren a priori detailliert festgelegt.

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Patienten in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.

Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 222)[a]**	**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**
Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten		
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
Anzahl Patienten mit Studienabbruch (n (%))	3 (1,4)	4 (4,8)
a: Analyse Set: alle randomisierten Studienteilnehmer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.1.1.1		

In Stratum 1 brachen 1,4 % der Patienten die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab, und in Stratum 2 waren es 4,8 % der Patienten (Tabelle 4-93).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist nicht durchführbar, da nur die Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN ergänzend unter weitere Untersuchungen herangezogen wird.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von *Sicherheit*– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

AMETHYST-DN	<u>*Sicherheit*</u>
	Erhebung
	• UE und SUE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben, beginnend mit der Einwilligung des Studienteilnehmers bis sieben oder bis 28 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation
	• Kodierung der UE und SUE über SMQ und Zusammenfassung über SOC, Preferred Term und Schwere (mild, moderat, schwer)
	• Der Zusammenhang zwischen Patiromer und jeglichem UE wurde als Therapie-bedingt oder nicht Therapie-bedingt kategorisiert.
	Datenanalyse
	• Auf Basis der ITT-Population
	• Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistik.
	Analysierte und im Dossier berichtete statistische Maße
	• Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population
	• Anzahl der analysierten Studienteilnehmer
	• Anzahl und Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis
	• Alle UE nach SOC bzw. SMQ wurden im Dossier dargestellt sowie alle UE nach Preferred Term, die bei ≥ 3% der Patienten auftraten, bzw. für SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten vorkamen.
	Folgende UE wurden analysiert und im Dossier berichtet:
	• Zusammenfassung aller UE
	  o UE
	  o SUE
	  ▪ SUE, die zum Tod führten
	  o UE, die zum Therapieabbruch führten
	  o Therapie-bedingte UE
	  o UE von besonderem Interesse
	• UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
	• Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
	• UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC und Preferred Term
	• SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term
	• UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AMETHYST-DN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, post-hoc Analysen, Bakris et al., 2015

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein nicht-verblindetes Design, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Titrationsalgorithmen für die Anpassung der Patiromer-Dosis waren a priori detailliert festgelegt

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Patienten in der Safety-Population durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Die Kriterien für UE und deren Klassifizierung waren a priori definiert und erfolgten nach MedDRA SOC und Preferred Terms bzw. SMQ.

Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es liegen weiterhin keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-96: Ergebnisse für *Zusammenfassung aller UE* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
Zusammenfassung aller UE		
UE	146 (66,4)	65 (77,4)
SUE	29 (13,2)	15 (17,9)
UE, die zum Tod führten	9 (4,1)	6 (7,1)
UE, die zum Therapieabbruch führten	20 (9,1)	8 (9,5)
SUE	10 (4,5)	3 (3,6)
Therapie-bedingte UE	38 (17,3)	22 (26,2)
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse		
Renale Ereignisse	16 (7,3)	16 (19,0)
Schwerwiegende renale Ereignisse	3 (1,4)	4 (4,8)
Kardiovaskuläre Ereignisse	33 (15,0)	13 (15,5)
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	8 (3,6)	7 (8,3)
Allergische Reaktionen	3 (1,4)	0 (0,0)
Schwerwiegende allergische Reaktionen	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Ereignisse	36 (16,4)	18 (21,4)
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse	1 (0,5)	1 (1,2)
UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten	103 (46,8)	46 (54,8)
SUE	19 (8,6)	9 (10,7)
Klinisch signifikante UE des Blutdrucks	22 (10,0)	12 (14,3)
SUE	2 (0,9)	0 (0,0)

a: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.

Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE, das jedem Kriterium entspricht berichten, werden nur einmal gezählt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.1.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für alle UE detailliert beschrieben (Tabelle 4-96).

Insgesamt wurden bei 66,4 % der Patienten in Stratum 1 und 77,4 % der Patienten in Stratum 2 UE beobachtet. Es hatten 13,2 % der Patienten in Stratum 1 und 17,9 % der Patienten in Stratum 2 ein SUE und bei 4,1 % der Patienten in Stratum 1 und 7,1 % der Patienten in Stratum 2 führten UE zum Tod.

Aufgrund von UE brachen 9,1 % der Patienten in Stratum 1 sowie 9,5 % der Patienten in Stratum 2 die Therapie ab. SUE führten bei 4,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 3,6 % der Patienten in Stratum 2 zum Therapieabbruch.

Es traten bei 17,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 26,2 % der Patienten in Stratum 2 Therapie-bedingte UE auf, darunter waren keine SUE.

Renale Ereignisse wurden bei 7,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 19,0 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet. 1,4 % der Patienten im Stratum 1 und 4,8 % der Patienten in Stratum 2 hatten schwerwiegende renale Ereignisse.

Bei 15,0 % der Patienten in Stratum 1 und bei 15,5 % der Patienten in Stratum 2 wurden kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 3,6 % der Patienten in Stratum 1 und bei 8,3 % der Patienten in Stratum 2 auf.

Bei 1,4 % der Patienten im Stratum 1 und bei keinem der Patienten im Stratum 2 wurden allergische Reaktionen beobachtet, darunter waren keine schwerwiegenden allergischen Reaktionen.

Gastrointestinale Ereignisse traten bei 16,4 % der Patienten in Stratum 1 und 21,4 % der Patienten im Stratum 2 auf. 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und 1,2 % der Patienten in Stratum 2 hatten schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse.

Bei 46,8 % der Patienten in Stratum 1 und 54,8 % der Patienten in Stratum 2 führten UE zu einer weiteren Begleitmedikation. 8,6 % der Patienten in Stratum 1 und 10,7 % der Patienten in Stratum 2 hatten SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten.

Bei 10,0 % der Patienten in Stratum 1 und bei 14,3% der Patienten in Stratum 2 traten klinisch signifikante UE des Blutdrucks auf. 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und kein Patient in Stratum 2 hatten klinisch signifikante SUE des Blutdrucks.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term) und unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

In Tabelle 4-97 werden die Ergebnisse für UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term (≥ 3 %)) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) deskriptiv zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für *Zusammenfassung der UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)		
SOC		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (17,7)	20 (23,8)
Mild	25 (11,4)	10 (11,9)
Moderat	12 (5,5)	8 (9,5)
Schwer	2 (0,9)	2 (2,4)
Preferred Term		
Obstipation	11 (5,0)	8 (9,5)
Mild	8 (3,6)	5 (6,0)
Moderat	3 (1,4)	3 (3,6)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhö	12 (5,5)	5 (6,0)
Mild	7 (3,2)	3 (3,6)
Moderat	5 (2,3)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (15,5)	24 (28,6)
Mild	20 (9,1)	18 (21,4)
Moderat	13 (5,9)	6 (7,1)
Schwer	1 (0,5)	0 (0,0)
Preferred Term		
Hypomagnesiämie	15(6,8)	11 (13,1)
Mild	10 (4,5)	7 (8,3)
Moderat	5 (2,3)	4 (4,8)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Hypoglykämie	4 (1,8)	6 (7,1)
Mild	3 (1,4)	4 (4,8)
Moderat	1 (0,5)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	3 (1,4)	4 (4,8)
Mild	0 (0,0)	3 (3,6)
Moderat	3 (1,4)	1 (1,2)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (16,8)	18 (21,4)
Mild	15 (6,8)	9 (10,7)
Moderat	18 (8,2)	8 (9,5)
Schwer	4 (1,8)	1 (1,2)
Preferred Term		
Nasopharyngitis	3 (1,4)	4 (4,8)
Mild	1 (0,5)	3 (3,6)
Moderat	2 (0,9)	1 (1,2)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	8 (3,6)	3 (3,6)
Mild	4 (1,8)	2 (2,4)
Moderat	4 (1,8)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	1 (1,2)
Grippe	7 (3,2)	2 (2,4)
Mild	2 (0,9)	0 (0,0)
Moderat	5 (2,3)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC		
Herzerkrankungen	33 (15,0)	15 (17,9)
Mild	20 (9,1)	4 (4,8)
Moderat	8 (3,6)	4 (4,8)
Schwer	5 (2,3)	7 (8,3)
Preferred Term		
ventrikuläre Extrasystolen	8 (3,6)	3 (3,6)
Mild	7 (3,2)	1 (1,2)
Moderat	1 (0,5)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Angina pectoris	3 (1,4)	3 (3,6)
Mild	3 (1,4)	1 (1,2)
Moderat	0 (0,0)	1 (1,2)
Schwer	0 (0,0)	1 (1,2)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Herzinsuffizienz	2 (0,9)	4 (4,8)
Mild	1 (0,5)	0 (0,0)
Moderat	1 (0,5)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	2 (2,4)
SOC		
Gefäßerkrankungen	23 (10,5)	13 (15,5)
Mild	12 (5,5)	6 (7,1)
Moderat	8 (3,6)	7 (8,3)
Schwer	3 (1,4)	0 (0,0)
Preferred Term		
Hypertonie	14 (6,4)	10 (11,9)
Mild	9 (4,1)	4 (4,8)
Moderat	5 (2,3)	6 (7,1)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (7,3)	16 (19,0)
Mild	6 (2,7)	5 (6,0)
Moderat	7 (3,2)	7 (8,3)
Schwer	3 (1,4)	4 (4,8)
Preferred Term		
Nierenversagen chronisch	14 (6,4)	14 (16,7)
Mild	5 (2,3)	5 (6,0)
Moderat	6 (2,7)	7 (8,3)
Schwer	3 (1,4)	2 (2,4)
SOC		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (10,5)	8 (9,5)
Mild	9 (4,1)	3 (3,6)
Moderat	9 (4,1)	1 (1,2)
Schwer	5 (2,3)	4 (4,8)
Preferred Term		
Ödem peripher	7 (3,2)	1 (1,2)
Mild	4 (1,8)	1 (1,2)
Moderat	3 (1,4)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
SOC		
Erkrankungen des Nervensystems	16 (7,3)	6 (7,1)
Mild	7 (3,2)	2 (2,4)
Moderat	6 (2,7)	4 (4,8)
Schwer	3 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (5,5)	5 (6,0)
Mild	7 (3,2)	0 (0,0)
Moderat	5 (2,3)	4 (4,8)
Schwer	0 (0,0)	1 (1,2)
Preferred Term		
Anämie	8 (3,6)	3 (3,6)
Mild	4 (1,8)	0 (0,0)
Moderat	4 (1,8)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	1 (1,2)
SOC		
Untersuchungen	13 (5,9)	3 (3,6)
Mild	7 (3,2)	1 (1,2)
Moderat	6 (2,7)	1 (1,2)
Schwer	0 (0,0)	1 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (2,7)	5 (6,0)
Mild	5 (2,3)	3 (3,6)
Moderat	1 (0,5)	2 (2,4)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (2,3)	3 (3,6)
Mild	3 (1,4)	0 (0,0)
Moderat	1 (0,5)	3 (3,6)
Schwer	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,8)	3 (3,6)
Mild	2 (0,9)	2 (2,4)
Moderat	2 (0,9)	1 (1,2)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	4 (1,8)	1 (1,2)
Mild	1 (0,5)	1 (1,2)
Moderat	3 (1,4)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (1,8)	1 (1,2)
Mild	3 (1,4)	1 (1,2)
Moderat	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,9)	1 (1,2)
Mild	0 (0,0)	0 (0,0)
Moderat	2 (0,9)	1 (1,2)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,9)	1 (1,2)
Mild	2 (0,9)	1 (1,2)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs- und des Labyrinths	2 (0,9)	0 (0,0)
Mild	1 (0,5)	0 (0,0)
Moderat	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,9)	0 (0,0)
Mild	0 (0,0)	0 (0,0)
Moderat	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwer	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	1 (1,2)
Mild	0 (0,0)	1 (1,2)
Moderat	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,5)	0 (0,0)
Mild	1 (0,5)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.

UE werden in MedDRA, Version 12.0 als Preferred Terms kodiert und einer SOC zugeordnet. Auf jeder Verdichtungsebene (mindestens ein Ereignis, SOC und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE berichten, unter Verwendung des höchsten Schweregrades nur einmal gezählt. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Sicherheitspopulation auf jeder Ebene (SOC und Preferred Term) angeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.4.1, 14.3.1.5.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für UE nach MedDRA SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-97).

Bei 17,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei 23,8 % der Patienten in Stratum 2 traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 15,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 28,6 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 16,8 % der Patienten im Stratum 1 und bei 21,4 % der Patienten in Stratum 2 traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf.

Herzerkrankungen traten bei 15,0 % der Patienten in Stratum 1 sowie bei 17,9 % der Patienten in Stratum 2 auf.

Gefäßerkrankungen wurden bei 10,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 15,5 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden bei 7,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 19,0 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 10,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 9,5 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 7,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 7,1 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 5,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 6,0 % der Patienten in Stratum 2 wurden Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert.

Untersuchungen wurden bei 5,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei 3,6 % der Patienten in Stratum 2 durchgeführt.

Bei 2,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei 6,0 % der Patienten in Stratum 2 traten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf.

2,3 % der Patienten in Stratum 1 und 3,6 % der Patienten in Stratum 2 hatten Verletzungen, Vergiftungen oder durch Eingriffe bedingte Komplikationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 und 3,6 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Augenerkrankungen traten bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 auf.

Bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems wurden bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2% der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2% der Patienten in Stratum 2 traten psychiatrische Erkrankungen auf.

Bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 traten Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths auf. Bei Patienten in Stratum 2 wurden keine Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths beobachtet.

Affektionen der Leber und Gallenblase wurden bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 diagnostiziert, hingegen wurden keine Affektionen der Leber und Gallenblase bei Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 traten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse wurden bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Insgesamt waren die aufgetretenen UE vorwiegend mild und moderat ausgeprägt.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für UE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-97).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Terms)

In Tabelle 4-98 werden die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term (≥ 3 %) deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)		
Akutes Nierenversagen	1 (0,5)	1 (1,2)
Chronische Nierenerkrankung	15 (6,8)	15 (17,9)
Nierenversagen chronisch	14 (6,4)	14 (16,7)
Herzrhythmusstörungen	25 (11,4)	6 (7,1)
ventrikuläre Extrasystolen	8 (3,6)	3 (3,6)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
Herzinsuffizienz	6 (2,7)	5 (6,0)
Herzinsuffizienz	2 (0,9)	4 (4,8)
Myokardinfarkt	2 (0,9)	3 (3,6)
Andere ischämische Herzerkrankungen	3 (1,4)	3 (3,6)
Angina pectoris	3 (1,4)	3 (3,6)
Hypertonie	16 (7,3)	10 (11,9)
Bluthochdruck	14 (6,4)	10 (11,9)
Hypotonie	6 (2,7)	2 (2,4)
Hypersensibilität	3 (1,4)	0 (0,0)
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktions-zustände	33 (15,0)	18 (21,4)
Obstipation	11 (5,0)	8 (9,5)
Diarrhö	12 (5,5)	5 (6,0)
Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinal-trakts	3 (1,4)	1 (1,2)

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
Auf jeder Verdichtungsebene (Gesamt, SMQ und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE berichten, nur einmal gezählt. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Sicherheitspopulation auf jeder Ebene (SMQ und Preferred Term) angeordnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.3.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term detailliert beschrieben (Tabelle 4-98).

Bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 trat ein akutes Nierenversagen auf.

Chronische Nierenerkrankungen wurden bei 6,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei 17,9 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 11,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei 7,1 % der Patienten in Stratum 2 wurden Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Eine Herzinsuffizienz trat bei 2,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei 6,0 % der Patienten in Stratum 2 auf.

Ein Myokardinfarkt wurde bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei 3,6 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Bei 1,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei 3,6 % der Patienten in Stratum 2 wurden andere ischämische Herzerkrankungen diagnostiziert.

Eine Hypertonie trat bei 7,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 11,9 % der Patienten in Stratum 2 auf.

Eine Hypotonie wurde bei 2,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei 2,4 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Bei 1,4% der Patienten im Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 wurde eine Hypersensibilität diagnostiziert.

Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände traten bei 15,0 % der Patienten in Stratum 1 und bei 21,4 % der Patienten in Stratum 2 auf.

1,4 % der Patienten in Stratum 1 und 1,2 % der Patienten in Stratum 2 hatten Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für UE von besonderem Interesse nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-98).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

In Tabelle 4-99 werden die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term (≥ 3 %)) deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,8)	4 (4,8)
Nierenversagen chronisch	4 (1,8)	4 (4,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (1,4)	3 (3,6)
Hypokaliämie	2 (0,9)	3 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,3)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Herzerkrankungen	2 (0,9)	1 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,9)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	2 (0,9)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	0 (0,0)

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.

UE werden in MedDRA, Version 12.0 als Preferred Term kodiert und einer SOC zugeordnet. Auf jeder Verdichtungsebene (mindestens ein Ereignis, SOC und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE berichten, nur einmal gezählt. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Sicherheitspopulation auf jeder Ebene (SOC und Preferred Term) angeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.7.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-99).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei 4,8 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 1,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei 3,6 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 2,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

Herzerkrankungen traten bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 auf.

Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Gefäßerkrankungen wurden bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 diagnostiziert, hingegen wurden keine Gefäßerkrankungen bei Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 10,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 auf.

Erkrankungen des Immunsystems wurden bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 traten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach Preferred Term, wird verzichtet (Tabelle 4-99).

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

In Tabelle 4-100 werden die Ergebnisse für Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term (≥ 3 %)) deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (9,5)	11 (13,1)
Obstipation	8 (3,6)	6 (7,1)
Diarrhö	5 (2,3)	3 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (7,3)	12 (14,3)
Hypomagnesiämie	14 (6,4)	8 (9,5)
Hypokaliämie	3 (1,4)	4 (4,8)
Untersuchungen	4 (1,8)	1 (1,2)
Herzerkrankungen	2 (0,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,2)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,2)

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.

UE werden in MedDRA, Version 12.0 als Preferred Term kodiert und einer SOC zugeordnet. Auf jeder Verdichtungsebene (mindestens ein Ereignis, SOC und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE berichten, nur einmal gezählt. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Sicherheitspopulation auf jeder Ebene (SOC und Preferred Term) angeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.8.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-100).

Bei 9,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 13,1 % der Patienten in Stratum 2 traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 7,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 14,3 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 wurden Untersuchungen durchgeführt.

Herzerkrankungen traten bei 0,9 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 auf.

Erkrankungen des Immunsystems wurden bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Bei keinem der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 traten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf.

Gefäßerkrankungen wurden bei keinem der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für Therapie-bedingte UE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-100).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

In Tabelle 4-101 werden die Ergebnisse für SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term (≥ 2 %) deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für *SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)		
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	2 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,8)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,8)	1 (1,2)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) n (%)**	**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) n (%)**
Herzerkrankungen	5 (2,3)	7 (8,3)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	3 (3,6)
akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	2 (2,4)
Gefäßerkrankungen	5 (2,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,4)	5 (6,0)
Nierenversagen chronisch	3 (1,4)	3 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (2,3)	4 (4,8)
plötzlicher Tod	1 (0,5)	4 (4,8)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,8)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (1,2)
Augenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	0 (0,0)

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.

SUE werden in MedDRA, Version 12.0 als Preferred Term kodiert und einer SOC zugeordnet. Auf jeder Verdichtungsebene (mindestens ein Ereignis, SOC und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein SUE berichten, nur einmal gezählt. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Sicherheitspopulation auf jeder Ebene (SOC und Preferred Term) angeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.6.1

Im Folgenden werden die Ergebnisse für SUE nach SOC detailliert beschrieben (Tabelle 4-101).

Bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 2,4 % der Patienten in Stratum 2 traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 diagnostiziert, hingegen wurden keine Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei 1,2 % der Patienten in Stratum 2 traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf.

Gefäßerkrankungen wurden bei 2,3 % der Patienten in Stratum 1 diagnostiziert, hingegen wurden keine Gefäßerkrankungen bei Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden bei 1,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei 6,0 % der Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 2,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 4,8 % der Patienten in Stratum 2 diagnostiziert.

Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 1,8 % der Patienten in Stratum 1 diagnostiziert, hingegen wurden keine Erkrankungen des Nervensystems bei Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 traten Leber- und Gallenerkrankungen auf. Bei Patienten in Stratum 2 wurden keine Leber- und Gallenerkrankungen beobachtet.

Untersuchungen wurden bei keinem Patienten in Stratum 1 durchgeführt, wohingegen 1,2 % der Patienten in Stratum 2 Untersuchungen hatten.

Augenerkrankungen wurden bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 diagnostiziert, hingegen wurden keine Augenerkrankungen bei Patienten in Stratum 2 beobachtet.

Bei 0,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 traten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für SUE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-101).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist nicht durchführbar, da nur die Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN ergänzend unter weitere Untersuchungen herangezogen wird.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 erläutert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In der Studie AMETHYST-DN waren folgende Subgruppencharakteristika a priori definiert und wurden für den primären Endpunkt laut Studienbericht analysiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Region (Georgien vs. Ungarn vs. Serbien).

Die Subgruppenanalysen wurden für folgende Endpunkte post-hoc durchgeführt:

- Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten
- Sicherheit.

Die Trennpunkte Alter < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre wurde entsprechend der geltenden Standards zum Vergleich von älteren und jüngeren Patienten gewählt.

Es wurden auch Analysen für die Länder Kroatien und Slowenien geplant, diese wurden jedoch aufgrund der zu geringen Gruppengröße nicht durchgeführt (n = 20 bzw. n = 15).

Es wurde keine separate Subgruppenanalyse für das Charakteristikum Schweregrad durchgeführt, da bereits bei Randomisierung eine Stratifizierung nach Schweregrad (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l; Stratum 2: > 5,5-< 6,0 mmol/l) erfolgte. Die Stratifizierung spiegelt die Schweregrade wider, weshalb diese als adäquat für die Betrachtung des Schweregrads angesehen werden. Aus diesem Grund kann auf die jeweiligen Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte verwiesen werden (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Eine Subgruppenanalyse nach Ethnie erfolgte nicht, da alle Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung waren.

Die Subgruppenanalysen basieren bei den Wirksamkeitsendpunkten *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* und *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* auf der ITT-Population mit Patienten, die in die LTMP eingetreten sind und bei dem Wirksamkeitsendpunkt *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten* auf der ITT-Population. Bei den Sicherheitsendpunkten basieren die Analysen auf der Safety-Population. Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt.

Für die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten wurden für binäre Endpunkte die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Bei kontinuierlichen Endpunkten wurde der MW mit STD sowie der Median mit Minimum und Maximum zur Baseline und zu Woche 52 dargestellt sowie die mittlere (mit STD) bzw. mediane (mit Minimum und Maximum) Veränderung zum Ausgangswert. Time to Event-Analysen wurden für die Studie AMETHYST-DN im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

4.3.2.3.3.6.1 Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind) nach Alter, Geschlecht und Geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]**			**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]**		
	N‘/n[b]	**MW (STD)**	**Median (Min; Max)**	**N‘/n[b]**	**MW (STD)**	**Median (Min; Max)**
Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l						
LTMP (Woche 12 bis Woche 52)						
Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l						
Alter (Jahre)						
< 65	70/69	266,5 (56,00)	281,0 (30; 325)	28/28	232,8 (78,29)	260,7 (90; 312)
≥ 65	110/109	250,2 (89,08)	290,4 (17;317)	38/38	254,0 (73,58)	285,4 (65; 312)
Geschlecht						
weiblich	65/65	259,4 (79,72)	293,6 (17; 317)	28/28	240,5 (88,13)	287,8 (65; 312)
männlich	115/113	254,8 (77,58)	282,8 (28; 325)	38/38	248,3 (66,24)	272,0 (91; 312)
Geographische Region						
Georgien	123/121	265,9 (69,29)	296,9 (27; 317)	42/42	255,8 (71,25)	286,3 (87; 312)
Ungarn	25/25	226,1 (87,90)	262,0 (33; 325)	9/9	237,2 (59,97)	245,0 (134; 306)
Serbien	13/13	266,1 (89,38)	303,7 (56; 323)	5/5	268,6 (46,08)	282,9 (190; 308)
sK/Krankheitsschwere[c]						
Standardisierte Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l						
Alter (Jahre)						
< 65	70/69	0,90 (0,123)	0,95 (0,52; 1,00)	28/28	0,87 (0,123)	0,92 (0,55; 1,00)
≥ 65	110/109	0,91 (0,140)	0,97 (0,39; 1,03)	38/38	0,89 (0,146)	0,94 (0,33; 1,00)
Geschlecht						
weiblich	65/65	0,92 (0,126)	0,98 (0,49; 1,00)	28/28	0,88 (0,165)	0,94 (0,33; 1,00)
männlich	115/113	0,90 (0,138)	0,95 (0,39; 1,03)	38/38	0,89 (0,112)	0,92 (0,55; 1,00)
Geographische Region						
Georgien	123/121	0,90 (0,141)	0,96 (0,39; 1,00)	42/42	0,88 (0,148)	0,94 (0,33; 1,00)
Ungarn	25/25	0,91 (0,124)	0,92 (0,58; 1,03)	9/9	0,87 (0,121)	0,86 (0,69; 1,00)
Serbien	13/13	0,96 (0,087)	1,00 (0,68; 1,00)	5/5	0,91 (0,068)	0,92 (0,82; 1,00)
sK/Krankheitsschwere[c]						

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]			Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]		
	N‘/n[b]	MW (STD)	Median (Min; Max)	N‘/n[b]	MW (STD)	Median (Min; Max)

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl der analysierten Patienten. Zwei Patienten wurden nicht mit in die Analyse einbezogen, da aufgrund von frühzeitigem Studienabbruch keine sK-Messung während der LTMP stattgefunden hat.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.2.2.5.1.a-b, 14.2.2.5.2.a-b, 14.2.2.5.3.a-c

Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter konnte der sK der < 65 jährigen Patienten während der LTMP in Stratum 1 durchschnittlich 266,5 Tage und in Stratum 2 232,8 Tage innerhalb des Zielbereichs von 3,8 bis 5,0 mmol/l gehalten werden. Der sK der ≥ 65 jährigen Patienten befand sich in Stratum 1 durchschnittlich 250,2 Tage und in Stratum 2 254,0 Tage im Zielbereich (Tabelle 4-102).

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht konnte der sK der weiblichen Patienten während der LTMP in Stratum 1 durchschnittlich 259,4 Tage und in Stratum 2 240,5 Tage innerhalb des Zielbereichs von 3,8 bis 5,0 mmol/l gehalten werden. Der sK der männlichen Patienten befand sich in Stratum 1 durchschnittlich 254,8 Tage und in Stratum 2 248,3 Tage im Zielbereich (Tabelle 4-102).

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region konnte der sK der Patienten in Georgien während der LTMP in Stratum 1 durchschnittlich 265,9 Tage und in Stratum 2 255,8 Tage innerhalb des Zielbereichs von 3,8 bis 5,0 mmol/l gehalten werden. Der sK der Patienten in Ungarn befand sich in Stratum 1 durchschnittlich 226,1 Tage und in Stratum 2 237,2 Tage im Zielbereich. In Serbien konnten die Patienten in Stratum 1 durchschnittlich 266,1 Tage und in Stratum 2 268,6 Tage den sK innerhalb des Zielbereichs halten (Tabelle 4-102).

Standardisierte Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter betrug die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs von 3,8 bis 5,0 mmol/l bei den < 65 jährigen Patienten während der LTMP in Stratum 1 durchschnittlich 0,90 Tage und in Stratum 2 0,87 Tage. Die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs lag bei den ≥ 65 jährigen Patienten in Stratum 1 bei durchschnittlich 0,91 Tagen und in Stratum 2 bei 0,89 Tagen (Tabelle 4-102).

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht betrug die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs von 3,8 bis 5,0 mmol/l bei den weiblichen Patienten während der LTMP in Stratum 1 durchschnittlich 0,92 Tage und in Stratum 2 0,88 Tage. Die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs lag bei den männlichen Patienten in Stratum 1 bei durchschnittlich 0,90 Tagen und in Stratum 2 bei 0,89 Tagen (Tabelle 4-102).

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region betrug die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs von 3,8 bis 5,0 mmol/l bei Patienten in Georgien während der LTMP in Stratum 1 durchschnittlich 0,90 Tage und in Stratum 2 0,88 Tage. Die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs lag bei Patienten in Ungarn in Stratum 1 bei durchschnittlich 0,91 Tagen und in Stratum 2 bei 0,87 Tagen. Bei Patienten in Serbien betrug die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs in Stratum 1 durchschnittlich 0,96 Tage und in Stratum 2 0,91 Tage (Tabelle 4-102).

4.3.2.3.3.6.2 Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline-Studienvisiten (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind) nach Alter, Geschlecht und Geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**N´[b]**	**Baseline**		**Woche 52**		**Veränderung zur Baseline**	
		n[b]	**MW (STD) [Median (min; max)]**	**n**	**MW (STD) [Median (min; max)]**	**n**	**MW (STD) [Median (min; max)]**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)							
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten nach Alter							
< 65 Jahre							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	70	59	5,16 (0,228) [5,2 (4,60; 5,60)]	59	4,63 (0,432) [4,6 (3,60; 6,00)]	59	-0,53 (0,464) [-0,5 (-1,40; 0,90)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	28	17	5,58 (0,170) [5,6 (5,30; 5,90)]	17	4,63 (0,421) [4,7 (3,40; 5,30)]	17	-0,95 (0,383) [-0,9 (-1,90; -0,50)]
≥ 65 Jahre							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 -5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	110	84	5,11 (0,262) [5,1 (4,40; 6,00)]	84	4,64 (0,372) [4,7 (3,70; 5,60)]	84	-0,47 (0,426) [-0,475 (-1,40; 0,40)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	38	32	5,65 (0,330) [5,7 (4,90; 6,30)]	32	4,58 (0,414) [4,55 (3,80; 5,80)]	32	-1,08 (0,525) [-1,125 (-1,90; 0,20)]
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten nach Geschlecht							
Weiblich							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	65	53	5,13 (0,226) [5,1 (4,40; 5,60)]	53	4,58 (0,401) [4,6 (3,70; 5,60)]	53	-0,54 (0,440) [-0,6 (-1,40; 0,40)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	28	21	5,67 (0,230) [5,7 (5,30; 6,10)]	21	4,53 (0,485) [4,5 (3,40; 5,30)]	21	-1,13 (0,454) [-1,2 (-1,90; -0,40)]
Männlich							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	115	90	5,13 (0,262) [5,2 (4,50; 6,00)]	90	4,67 (0,392) [4,7 (3,60; 6,00)]	90	-0,46 (0,441) [-0,4 (-1,40; 0,90)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	38	28	5,60 (0,321) [5,6 (4,90; 6,30)]	28	4,64 (0,352) [4,6 (4,00; 5,80)]	28	-0,96 (0,493) [-1 (-1,90; 0,20)]

Studie AMETHYST-DN	N´[b]	Baseline		Woche 52		Veränderung zur Baseline	
		n[b]	MW (STD) [Median (min; max)]	n	MW (STD) [Median (min; max)]	n	MW (STD) [Median (min; max)]
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)							
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten nach Geographische Region							
Georgien							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	123	103	5,13 (0,207) [5,1 (4,50; 5,60)]	103	4,63 (0,414) [4,6 (3,60; 6,00)]	103	-0,50 (0,434) [-0,45 (-1,40; 0,75)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	42	34	5,61 (0,305) [5,6 (4,90; 6,30)]	34	4,67 (0,408) [4,7 (3,80; 5,80)]	34	-0,94 (0,488) [-0,975 (-1,90; 0,20)]
Ungarn							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	25	15	5,02 (0,376) [5 (4,50; 6,00)]	15	4,62 (0,293) [4,6 (4,20; 5,10)]	15	-0,40 (0,501) [-0,3 (-1,20; 0,40)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	9	6	5,61(0,341) [5,725 (5,10; 5,90)]	6	4,45 (0,568) [4,55 (3,40; 5,10)]	6	-1,16 (0,546) [-1,2 (-1,90; -0,40)]
Serbien							
Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a]	13	11	5,17 (0,239) [5,1 (4,70; 5,60)]	11	4,61 (0,284) [4,7 (4,20; 5,00)]	11	-0,56 (0,314) [-0,5 (-1,10; -0,10)]
Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 66)[a]	5	4	5,63 (0,096) [5,65 (5,50; 5,70)]	4	4,45 (0,370) [4,4 (4,10; 4,90)]	4	-1,18 (0,377) [-1,2 (-1,60; -0,70)]
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten nach sK/Krankheitsschwere[c]							

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl der analysierten Patienten. Es wurden die Ergebnisse der Studienteilnehmer zusammengefasst, die zur Baseline und zu Woche 52 einen sK-Wert hatten.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.2.1.4.1.a-b, 14.2.1.4.2.a-b, 14.2.1.4.3.a-c

Es konnte in allen Subgruppen eine Verringerung des sK zu Woche 52 beobachtet werden, wobei die Veränderung zur Baseline in Stratum 2 bei allen Subgruppen nahezu doppelt so hoch war im Vergleich zu Stratum 1 (Tabelle 4-103).

4.3.2.3.3.6.3 Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 222)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Alter (Jahre)				
< 65	86	0 (0,0)	37	2 (5,4)
≥ 65	136	3 (2,2)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	1 (3,2)
männlich	141	1 (0,7)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	3 (2,3)	48	1 (2,1)
Ungarn	37	0 (0,0)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

a: Analyse Set: alle randomisierten Studienteilnehmer.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.1.1.1.1.a-b, 14.1.1.1.2.a-b, 14.1.1.1.3.a-c

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter brachen keine Patienten < 65 Jahre in Stratum 1 die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab, während dies in Stratum 2 bei 5,4 % der Patienten der Fall war. Bei Patienten ≥ 65 Jahre brachen in Stratum 1 2,2 % und in Stratum 2 4,3 % die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab (Tabelle 4-104).

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht brachen 2,5 % der weiblichen Patienten in Stratum 1 die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab, während dies in Stratum 2 bei 3,2 % der Patienten der Fall war. Bei den männlichen Patienten brachen in Stratum 1 0,7 % und in Stratum 2 5,7 % die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab (Tabelle 4-104).

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region brachen 2,3 % der georgischen Patienten in Stratum 1 die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab, während dies in Stratum 2 bei 2,1 % der Patienten der Fall war. Keiner der ungarischen Patienten brach in Stratum 1 die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab, während es in Stratum 2 bei 15,4 % der Patienten verzeichnet wurde. In Serbien brach kein Patient die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab (Tabelle 4-104).

4.3.2.3.3.6.4 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Zusammenfassung aller UE nach Alter, Geschlecht und Geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE				
Alter (Jahre)				
< 65	85	62 (72,9)	37	30 (81,1)
≥ 65	135	84 (62,2)	47	35 (74,5)
Geschlecht				
weiblich	81	52 (64,2)	31	26 (83,9)
männlich	139	94 (67,6)	53	39 (73,6)
Geographische Region				
Georgien	133	86 (64,7)	48	37 (77,1)
Ungarn	36	28 (77,8)	13	11 (84,6)
Serbien	25	8 (32,0)	11	5 (45,5)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SUE				
Alter (Jahre)				
< 65	85	9 (10,6)	37	7 (18,9)
≥ 65	135	20 (14,8)	47	8 (17,0)
Geschlecht				
weiblich	81	7 (8,6)	31	6 (19,4)
männlich	139	22 (15,8)	53	9 (17,0)
Geographische Region				
Georgien	133	11 (8,3)	48	7 (14,6)
Ungarn	36	9 (25,0)	13	2 (15,4)
Serbien	25	4 (16,0)	11	2 (18,2)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE, die zum Tod führten				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	3 (8,1)
≥ 65	135	7 (5,2)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	1 (3,2)
männlich	139	8 (5,8)	53	5 (9,4)
Geographische Region				
Georgien	133	4 (3,0)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	2 (8,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Alter (Jahre)				
< 65	85	6 (7,1)	37	5 (13,5)
≥ 65	135	14 (10,4)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	8 (9,9)	31	3 (9,7)
männlich	139	12 (8,6)	53	5 (9,4)
Geographische Region				
Georgien	133	7 (5,3)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	5 (13,9)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SUE, die zum Therapieabbruch führten				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	8 (5,9)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	2 (6,5)
männlich	139	8 (5,8)	53	1 (1,9)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geographische Region				
Georgien	133	6 (4,5)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Therapie-bedingte UE				
Alter (Jahre)				
< 65	85	11 (12,9)	37	11 (29,7)
≥ 65	135	27 (20,0)	47	11 (23,4)
Geschlecht				
weiblich	81	19 (23,5)	31	12 (38,7)
männlich	139	19 (13,7)	53	10 (18,9)
Geographische Region				
Georgien	133	15 (11,3)	48	6 (12,5)
Ungarn	36	14 (38,9)	13	6 (69,2)
Serbien	25	0 (0,0)	11	2 (18,2)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Schwerwiegende Therapie-bedingte UE				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse				
Renale Ereignisse				
Alter (Jahre)				
< 65	85	7 (8,2)	37	9 (24,3)
≥ 65	135	9 (6,7)	47	7 (14,9)
Geschlecht				
weiblich	81	7 (8,6)	31	4 (12,9)
männlich	139	9 (6,5)	53	12 (22,6)
Geographische Region				
Georgien	133	7 (5,3)	48	11 (22,9)
Ungarn	36	4 (11,1)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Schwerwiegende renale Ereignisse				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	3 (2,2)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Kardiovaskuläre Ereignisse				
Alter (Jahre)				
< 65	85	13 (15,3)	37	5 (13,5)
≥ 65	135	20 (14,8)	47	8 (17,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geschlecht				
weiblich	81	17 (21,0)	31	5 (16,1)
männlich	139	16 (11,5)	53	8 (15,1)
Geographische Region				
Georgien	133	19 (14,3)	48	6 (12,5)
Ungarn	36	7 (19,4)	13	3 (23,1)
Serbien	25	3 (12,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse				
Alter (Jahre)				
< 65	85	3 (3,5)	37	4 (10,8)
≥ 65	135	5 (3,7)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	3 (3,7)	31	3 (9,7)
männlich	139	5 (3,6)	53	4 (7,5)
Geographische Region				
Georgien	133	3 (2,3)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	2 (15,4)
Serbien	25	3 (12,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Allergische Reaktionen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
sK/Krankheitsschwere[c]				
Schwerwiegende allergische Reaktionen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Gastrointestinale Ereignisse				
Alter (Jahre)				
< 65	85	11 (12,9)	37	9 (24,3)
≥ 65	135	25 (18,5)	47	9 (19,1)
Geschlecht				
weiblich	81	15 (18,5)	31	5 (16,1)
männlich	139	21 (15,1)	53	13 (24,5)
Geographische Region				
Georgien	133	12 (9,0)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	12 (33,3)	13	6 (46,2)
Serbien	25	1 (4,0)	11	2 (18,2)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten				
Alter (Jahre)				
< 65	85	37 (43,5)	37	20 (54,1)
≥ 65	135	66 (48,9)	47	26 (55,3)
Geschlecht				
weiblich	81	35 (43,2)	31	20 (64,5)
männlich	139	68 (48,9)	53	26 (49,1)
Geographische Region				
Georgien	133	59 (44,4)	48	28 (58,3)
Ungarn	36	18 (50,0)	13	7 (53,8)
Serbien	25	5 (20,0)	11	2 (18,2)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten				
Alter (Jahre)				
< 65	85	4 (4,7)	37	4 (10,8)
≥ 65	135	15 (11,1)	47	5 (10,6)
Geschlecht				
weiblich	81	6 (7,4)	31	4 (12,9)
männlich	139	13 (9,4)	53	5 (9,4)
Geographische Region				
Georgien	133	6 (4,5)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	8 (22,2)	13	2 (15,4)
Serbien	25	3 (12,0)	11	1 (9,1)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
sK/Krankheitsschwere[c]				
Klinisch signifikante UE des Blutdrucks				
Alter (Jahre)				
< 65	85	10 (11,8)	37	6 (16,2)
≥ 65	135	12 (8,9)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	6 (7,4)	31	4 (12,9)
männlich	139	16 (11,5)	53	8 (15,1)
Geographische Region				
Georgien	133	9 (6,8)	48	6 (12,5)
Ungarn	36	6 (16,7)	13	0 (0,0)
Serbien	25	2 (8,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Klinisch signifikante SUE des Blutdrucks				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppen-charakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.1.1.1.a-b, 14.3.1.1.1.2.a-b, 14.3.1.1.1.3.a-c

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für alle UE beschrieben (Tabelle 4-105).

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 72,9 % in Stratum 1 und bei 81,1 % in Stratum 2 UE auf. Bei Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 62,2 % in Stratum 1 und 74,5 % in Stratum 2 UE diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 10,6 % in Stratum 1 und bei 18,9 % in Stratum 2 SUE auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 14,8 % in Stratum 1 und 17,0 % in Stratum 2 SUE diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei 8,1 % in Stratum 2 UE, die zum Tod führten, auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 5,2 % in Stratum 1 und 6,4 % in Stratum 2 UE, die zum Tod führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 7,1 % in Stratum 1 und bei 13,5 % in Stratum 2 UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 10,4 % in Stratum 1 und 6,4 % in Stratum 2 UE, die zum Therapieabbruch führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 SUE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 5,9 % in Stratum 1 und 4,3 % in Stratum 2 SUE, die zum Therapieabbruch führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 12,9 % in Stratum 1 und bei 29,7 % in Stratum 2 Therapie-bedingte UE auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 20,0 % in Stratum 1 und 23,4 % in Stratum 2 Therapie-bedingte UE diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre sowohl in Stratum 1 als auch in Stratum 2 keine schwerwiegenden Therapie-bedingten UE auf.

UE von besonderem Interesse

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 8,2 % in Stratum 1 und bei 24,3 % in Stratum 2 renale Ereignisse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 6,7 % in Stratum 1 und 14,9 % in Stratum 2 renale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 schwerwiegende renale Ereignisse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 6,4 % in Stratum 2 schwerwiegende renale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten Patienten < 65 Jahre bei 15,3 % in Stratum 1 und bei 13,5 % in Stratum 2 kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 14,8 % in Stratum 1 und 17,0 % in Stratum 2 kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei dem Subgruppencharakteristikum < 65 Jahre bei 3,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 10,8 % der Patienten in Stratum 2 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 3,7 % in Stratum 1 und 6,4 % in Stratum 2 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 allergische Reaktionen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 allergische Reaktionen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre keine schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 12,9 % in Stratum 1 und bei 24,3 % in Stratum 2 gastrointestinale Ereignisse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 18,5 % in Stratum 1 und bei 19,1 % in Stratum 2 gastrointestinale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei keinem in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 43,5 % in Stratum 1 und bei 54,1 % in Stratum 2 UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 48,9 % in Stratum 1 und 55,3 % in Stratum 2 UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 4,7 % in Stratum 1 und bei 10,8 % in Stratum 2 SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 11,1 % in Stratum 1 und 10,6 % in Stratum 2 SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 11,8 % in Stratum 1 und bei 16,2 % in Stratum 2 klinisch signifikante UE des Blutdrucks auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 8,9 % in Stratum 1 und 12,8 % in Stratum 2 klinisch signifikante UE des Blutdrucks diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre klinisch signifikante SUE des Blutdrucks auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 1,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 klinisch signifikante SUE des Blutdrucks diagnostiziert.

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 64,2 % in Stratum 1 und bei 83,9 % in Stratum 2 UE auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 67,6 % in Stratum 1 und 73,6 % in Stratum 2 UE diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 8,6 % in Stratum 1 und bei 19,4 % in Stratum 2 SUE auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 15,8 % in Stratum 1 und 17,0 % in Stratum 2 SUE diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 UE, die zum Tod führten, auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 5,8 % in Stratum 1 und 9,4 % in Stratum 2 UE, die zum Tod führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 9,9 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 8,6 % in Stratum 1 und 9,4 % in Stratum 2 UE, die zum Therapieabbruch führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei 6,5 % in Stratum 2 SUE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 5,8 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 SUE, die zum Therapieabbruch führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 23,5 % in Stratum 1 und bei 38,7 % in Stratum 2 Therapie-bedingte UE auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 13,7 % in Stratum 1 und 18,9 % in Stratum 2 Therapie-bedingte UE diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen und männlichen Patienten keine schwerwiegenden Therapie-bedingten UE auf.

UE von besonderem Interesse

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 8,6 % in Stratum 1 und bei 12,9 % in Stratum 2 renale Ereignisse auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 6,5 % in Stratum 1 und 22,6 % in Stratum 2 renale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 schwerwiegende renale Ereignisse auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 2,2 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 schwerwiegende renale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 21,0 % in Stratum 1 und bei 16,1 % in Stratum 2 kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 11,5 % in Stratum 1 und 15,1 % in Stratum 2 kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 3,7 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 3,6 % in Stratum 1 und 7,5 % in Stratum 2 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 allergische Reaktionen auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 0,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 allergische Reaktionen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen und männlichen Patienten sowohl in Stratum 1 als auch in Stratum 2 keine schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 18,5 % in Stratum 1 und bei 16,1 % in Stratum 2 gastrointestinale Ereignisse auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 15,1 % in Stratum 1 und 24,5 % in Stratum 2 gastrointestinale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 3,2 % der Patienten in Stratum 2 schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 0,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 43,2 % in Stratum 1 und bei 64,5 % in Stratum 2 UE auf, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten. Bei männlichen Patienten wurden bei 48,9 % in Stratum 1 und 49,1 % in Stratum 2 UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 7,4 % in Stratum 1 und bei 12,9 % in Stratum 2 SUE auf, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten. Bei männlichen Patienten wurden bei 9,4 % in Stratum 1 und 9,4 % in Stratum 2 SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 7,4 % in Stratum 1 und bei 12,9 % in Stratum 2 klinisch signifikante UE des Blutdrucks auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 11,5 % in Stratum 1 und 15,1 % in Stratum 2 klinisch signifikante UE des Blutdrucks diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten klinisch signifikante SUE des Blutdrucks auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 1,4 % der Patienten in Stratum 1 und keinem in Stratum 2 klinisch signifikante SUE des Blutdrucks diagnostiziert.

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 64,7 % Stratum 1 und bei 77,1 % in Stratum 2 UE auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 77,8 % in Stratum 1 und bei 84,6 % in Stratum 2 UE diagnostiziert. UE wurden bei 32,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 45,5 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 8,3 % in Stratum 1 und bei 14,6 % in Stratum 2 SUE auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 25,0 % in Stratum 1 und 15,4 % in Stratum 2 SUE diagnostiziert. SUE wurden bei 16,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 18,2 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 3,0 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 UE, die zum Tod führten, auf. Bei Patienten aus Ungarn wurde bei 2,8 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 UE, die zum Tod führten, diagnostiziert. UE, die zum Tod führten wurden bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 5,3 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 13,9 % in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 UE, die zum Therapieabbruch führten, diagnostiziert. UE, die zum Therapieabbruch führten wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 4,5 % in Stratum 1 und bei 4,2 % in Stratum 2 SUE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 SUE, die zum Therapieabbruch führten, diagnostiziert. SUE, die zum Therapieabbruch führten wurde bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 11,3 % in Stratum 1 und bei 12,5 % in Stratum 2 Therapie-bedingte UE auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 38,9 % in Stratum 1 und 69,2 % in Stratum 2 Therapie-bedingte UE diagnostiziert. Therapie-bedingte UE wurden bei keinem der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 18,2 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn oder Serbien schwerwiegende Therapie-bedingte UE auf.

UE von besonderem Interesse

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 5,3 % in Stratum 1 und bei 22,9 % in Stratum 2 renale Ereignisse auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 11,1 % in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 renale Ereignisse diagnostiziert. Renale Ereignisse wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei 4,2 % in Stratum 2 schwerwiegende renale Ereignisse auf. Bei keinem der Patienten aus Ungarn wurden schwerwiegende renale Ereignisse diagnostiziert. Schwerwiegende renale Ereignisse wurden bei keinem der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 14,3 % in Stratum 1 und bei 12,5 % in Stratum 2 kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 19,4 % in Stratum 1 und 23,1 % in Stratum 2 kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei 12,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 2,3 % in Stratum 1 und bei 2,1 % in Stratum 2 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und 15,4 % in Stratum 2 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei 12,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien allergische Reaktionen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien schwerwiegende allergische Reaktionen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 9,0 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 gastrointestinale Ereignisse auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 33,3 % in Stratum 1 und 46,2 % in Stratum 2 gastrointestinale Ereignisse diagnostiziert. Gastrointestinale Ereignisse wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 18,2 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 44,4 % in Stratum 1 und bei 58,3 % in Stratum 2 UE auf, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 50,0 % in Stratum 1 und 53,8 % in Stratum 2 UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, diagnostiziert. UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, wurden bei 20,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 18,2 % in Stratum 2 berichtet

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 4,5 % in Stratum 1 und bei 4,2 % in Stratum 2 SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 22,2 % in Stratum 1 und 15,4 % in Stratum 2 SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, diagnostiziert. SUE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, wurden bei 12,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % der Patienten in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 6,8 % in Stratum 1 und bei 12,5 % in Stratum 2 klinisch signifikante UE des Blutdrucks auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 16,7 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 klinisch signifikante UE des Blutdrucks diagnostiziert. Klinisch signifikante UE des Blutdrucks wurden bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien und Serbien klinisch signifikante SUE des Blutdrucks auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 5,6 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 klinisch signifikante schwerwiegende UE des Blutdrucks diagnostiziert.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term) und unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**					**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)**				
	N‹[b]	**Gesamt**	**Mild**	**Moderat**	**Schwer**	**N‹[b]**	**Gesamt**	**Mild**	**Moderat**	**Schwer**
	n[b] (%)					**n[b] (%)**				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
SOC										
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Alter (Jahre)										
< 65	85	14 (16,5)	8 (9,4)	5 (5,9)	1 (1,2)	37	9 (24,3)	3 (8,1)	5 (13,5)	1 (2,7)
≥ 65	135	25 (18,5)	17 (12,6)	7 (5,2)	1 (0,7)	47	11 (23,4)	7 (14,9)	3 (6,4)	1 (2,1)
Geschlecht										
weiblich	81	15 (18,5)	10 (12,3)	5 (6,2)	0 (0,0)	31	6 (19,4)	3 (9,7)	2 (6,5)	1 (3,2)
männlich	139	24 (17,3)	15 (10,8)	7 (5,0)	2 (1,4)	53	14 (26,4)	7 (13,2)	6 (11,3)	1 (1,9)
Geographische Region										
Georgien	133	13 (9,8)	7 (5,3)	5 (3,8)	1 (0,8)	48	6 (12,5)	3 (6,3)	2 (4,2)	1 (2,1)
Ungarn	36	13 (36,1)	8 (22,2)	5 (13,9)	0 (0,0)	13	7 (53,8)	5 (38,5)	2 (15,4)	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Obstipation										
Alter (Jahre)										
< 65	85	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)
≥ 65	135	10 (7,4)	7 (5,2)	3 (2,2)	0 (0,0)	47	6 (12,8)	5 (10,6)	1 (2,1)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	4 (4,9)	3 (3,7)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	3 (9,7)	2 (6,5)	1 (3,2)	0 (0,0)
männlich	139	7 (5,0)	5 (3,6)	2 (1,4)	0 (0,0)	53	5 (9,4)	3 (5,7)	2 (3,8)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	5 (13,9)	2 (5,6)	3 (8,3)	0 (0,0)	13	4 (30,8)	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Diarrhö										
Alter (Jahre)										
< 65	85	4 (4,7)	1 (1,2)	3 (3,5)	0 (0,0)	37	2 (5,4)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	8 (5,9)	6 (4,4)	2 (1,5)	0 (0,0)	47	3 (6,4)	1 (2,1)	2 (4,3)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	5 (6,2)	3 (3,7)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)
männlich	139	7 (5,0)	4 (2,9)	3 (2,2)	0 (0,0)	53	3 (5,7)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	6 (4,5)	2 (1,5)	4 (3,0)	0 (0,0)	48	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ungarn	36	5 (13,9)	4 (11,1)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	3 (23,1)	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	12 (14,1)	6 (7,1)	5 (5,9)	1 (1,2)	37	12 (32,4)	9 (24,3)	3 (8,1)	0 (0,0)
≥ 65	135	22 (16,3)	14 (10,4)	8 (5,9)	0 (0,0)	47	12 (25,5)	9 (19,1)	3 (6,4)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	11 (13,6)	7 (8,6)	3 (3,7)	1 (1,2)	31	14 (45,2)	11 (35,5)	3 (9,7)	0 (0,0)
männlich	139	23 (16,5)	13 (9,4)	10 (7,2)	0 (0,0)	53	10 (18,9)	7 (13,2)	3 (5,7)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	17 (12,8)	11 (8,3)	6 (4,5)	0 (0,0)	48	14 (29,2)	10 (20,8)	4 (8,3)	0 (0,0)
Ungarn	36	7 (19,4)	4 (11,1)	3 (8,3)	0 (0,0)	13	4 (30,8)	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Hypomagnesiämie										
Alter (Jahre)										
< 65	85	4 (4,7)	2 (2,4)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	6 (16,2)	4 (10,8)	2 (5,4)	0 (0,0)
≥ 65	135	11 (8,1)	8 (5,9)	3 (2,2)	0 (0,0)	47	5 (10,6)	3 (6,4)	2 (4,3)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	6 (7,4)	5 (6,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	8 (25,8)	5 (16,1)	3 (9,7)	0 (0,0)
männlich	139	9 (6,5)	5 (3,6)	4 (2,9)	0 (0,0)	53	3 (5,7)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	10 (7,5)	6 (4,5)	4 (3,0)	0 (0,0)	48	6 (12,5)	3 (6,3)	3 (6,3)	0 (0,0)
Ungarn	36	5 (13,9)	4 (11,1)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Hypoglykämie										
Alter (Jahre)										
< 65	85	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	4 (10,8)	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	3 (2,2)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	4 (7,5)	2 (3,8)	2 (3,8)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	4 (8,3)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Hypokaliämie										
Alter (Jahre)										
< 65	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	2 (5,4)	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	53	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	10 (11,8)	4 (4,7)	6 (7,1)	0 (0,0)	37	7 (18,9)	3 (8,1)	3 (8,1)	1 (2,7)
≥ 65	135	27 (20,0)	11 (8,1)	12 (8,9)	4 (3,0)	47	11 (23,4)	6 (12,8)	5 (10,6)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	14 (17,3)	8 (9,9)	5 (6,2)	1 (1,2)	31	7 (22,6)	3 (9,7)	3 (9,7)	1 (3,2)
männlich	139	23 (16,5)	7 (5,0)	13 (9,4)	3 (2,2)	53	11 (20,8)	6 (11,3)	5 (9,4)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	20 (15,0)	6 (4,5)	12 (9,0)	2 (1,5)	48	5 (10,4)	1 (2,1)	4 (8,3)	0 (0,0)
Ungarn	36	9 (25,0)	6 (16,7)	1 (2,8)	2 (5,6)	13	5 (38,5)	3 (23,1)	1 (7,7)	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	3 (27,3)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Nasopharyngitis										
Alter (Jahre)										
< 65	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	3 (2,2)	1 (0,7)	2 (1,5)	0 (0,0)	47	3 (6,4)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	3 (3,7)	1 (1,2)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	2 (3,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Harnwegsinfektionen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)
≥ 65	135	6 (4,4)	4 (3,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	5 (6,2)	4 (4,9)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,2)
männlich	139	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Grippe										
Alter (Jahre)										
< 65	85	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	5 (3,7)	1 (0,7)	4 (3,0)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	7 (5,0)	2 (1,4)	5 (3,6)	0 (0,0)	53	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	7 (5,3)	2 (1,5)	5 (3,8)	0 (0,0)	48	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Herzerkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	13 (15,3)	6 (7,1)	6 (7,1)	1 (1,2)	37	5 (13,5)	0 (0,0)	1 (2,7)	4 (10,8)
≥ 65	135	20 (14,8)	14 (10,4)	2 (1,5)	4 (3,0)	47	10 (21,3)	4 (8,5)	3 (6,4)	3 (6,4)
Geschlecht										
weiblich	81	17 (21,0)	11 (13,6)	3 (3,7)	3 (3,7)	31	7 (22,6)	3 (9,7)	1 (3,2)	3 (9,7)
männlich	139	16 (11,5)	9 (6,5)	5 (3,6)	2 (1,4)	53	8 (15,1)	1 (1,9)	3 (5,7)	4 (7,5)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	18 (13,5)	10 (7,5)	6 (4,5)	2 (1,5)	48	6 (12,5)	2 (4,2)	3 (6,3)	1 (2,1)
Ungarn	36	7 (19,4)	6 (16,7)	0 (0,0)	1 (2,8)	13	4 (30,8)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (15,4)
Serbien	25	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,0)	11	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Ventrikuläre Extrasystole										
Alter (Jahre)										
< 65	85	3 (3,5)	2 (2,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	5 (3,7)	5 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	4 (4,9)	3 (3,7)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	4 (2,9)	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	3 (5,7)	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	6 (4,5)	5 (3,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	48	3 (6,3)	1 (2,1)	2 (4,2)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Angina pectoris										
Alter (Jahre)										
< 65	85	2 (2,4)	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,1)
Geschlecht										
weiblich	81	2 (2,5)	2 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (3,2)
männlich	139	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Herzinsuffizienz										
Alter (Jahre)										
< 65	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,1)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	3 (9,7)	0 (0,0)	1 (3,2)	2 (6,5)
männlich	139	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Gefäßerkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	11 (12,9)	6 (7,1)	4 (4,7)	1 (1,2)	37	6 (16,2)	2 (5,4)	4 (10,8)	0 (0,0)
≥ 65	135	12 (8,9)	6 (4,4)	4 (3,0)	2 (1,5)	47	7 (14,9)	4 (8,5)	3 (6,4)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	5 (6,2)	2 (2,5)	3 (3,7)	0 (0,0)	31	5 (16,1)	3 (9,7)	2 (6,5)	0 (0,0)
männlich	139	18 (12,9)	10 (7,2)	5 (3,6)	3 (2,2)	53	8 (15,1)	3 (5,7)	5 (9,4)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	9 (6,8)	5 (3,8)	2 (1,5)	2 (1,5)	48	6 (12,5)	3 (6,3)	3 (6,3)	0 (0,0)
Ungarn	36	6 (16,7)	3 (8,3)	2 (5,6)	1 (2,8)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Bluthochdruck										
Alter (Jahre)										
< 65	85	6 (7,1)	4 (4,7)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	4 (10,8)	1 (2,7)	3 (8,1)	0 (0,0)
≥ 65	135	8 (5,9)	5 (3,7)	3 (2,2)	0 (0,0)	47	6 (12,8)	3 (6,4)	3 (6,4)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	3 (3,7)	2 (2,5)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	3 (9,7)	2 (6,5)	1 (3,2)	0 (0,0)
männlich	139	11 (7,9)	7 (5,0)	4 (2,9)	0 (0,0)	53	7 (13,2)	2 (3,8)	5 (9,4)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	7 (5,3)	5 (3,8)	2 (1,5)	0 (0,0)	48	5 (10,4)	2 (4,2)	3 (6,3)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
SOC										
Erkrankungen der Nieren und Harnwege										
Alter (Jahre)										
< 65	85	8 (9,4)	1 (1,2)	5 (5,9)	2 (2,4)	37	8 (21,6)	3 (8,1)	4 (10,8)	1 (2,7)
≥ 65	135	8 (5,9)	5 (3,7)	2 (1,5)	1 (0,7)	47	8 (17,0)	2 (4,3)	3 (6,4)	3 (6,4)
Geschlecht										
weiblich	81	6 (7,4)	4 (4,9)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	5 (16,1)	2 (6,5)	1 (3,2)	2 (6,5)
männlich	139	10 (7,2)	2 (1,4)	5 (3,6)	3 (2,2)	53	11 (20,8)	3 (5,7)	6 (11,3)	2 (3,8)
Geographische Region										
Georgien	133	7 (5,3)	1 (0,8)	5 (3,8)	1 (0,8)	48	11 (22,9)	3 (6,3)	7 (14,6)	1 (2,1)
Ungarn	36	4 (11,1)	3 (8,3)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Nierenversagen chronisch										
Alter (Jahre)										
< 65	85	6 (7,1)	0 (0,0)	4 (4,7)	2 (2,4)	37	8 (21,6)	3 (8,1)	4 (10,8)	1 (2,7)
≥ 65	135	8 (5,9)	5 (3,7)	2 (1,5)	1 (0,7)	47	6 (12,8)	2 (4,3)	3 (6,4)	1 (2,1)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	6 (7,4)	4 (4,9)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	4 (12,9)	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,2)
männlich	139	8 (5,8)	1 (0,7)	4 (2,9)	3 (2,2)	53	10 (18,9)	3 (5,7)	6 (11,3)	1 (1,9)
Geographische Region										
Georgien	133	7 (5,3)	1 (0,8)	5 (3,8)	1 (0,8)	48	11 (22,9)	3 (6,3)	7 (14,6)	1 (2,1)
Ungarn	36	3 (8,3)	2 (5,6)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Alter (Jahre)										
< 65	85	13 (15,3)	5 (5,9)	6 (7,1)	2 (2,4)	37	4 (10,8)	1 (2,7)	1 (2,7)	2 (5,4)
≥ 65	135	10 (7,4)	4 (3,0)	3 (2,2)	3 (2,2)	47	4 (8,5)	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)
Geschlecht										
weiblich	81	8 (9,9)	2 (2,5)	5 (6,2)	1 (1,2)	31	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
männlich	139	15 (10,8)	7 (5,0)	4 (2,9)	4 (2,9)	53	7 (13,2)	3 (5,7)	1 (1,9)	3 (5,7)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	10 (7,5)	2 (1,5)	6 (4,5)	2 (1,5)	48	7 (14,6)	2 (4,2)	1 (2,1)	4 (8,3)
Ungarn	36	5 (13,9)	3 (8,3)	1 (2,8)	1 (2,8)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Peripheres Ödem										
Alter (Jahre)										
< 65	85	4 (4,7)	2 (2,4)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	3 (2,2)	2 (1,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	47	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	2 (2,5)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	5 (3,6)	3 (2,2)	2 (1,4)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	2 (1,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	3 (8,3)	2 (5,6)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Erkrankungen des Nervensystems										
Alter (Jahre)										
< 65	85	5 (5,9)	3 (3,5)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	11 (8,1)	4 (3,0)	4 (3,0)	3 (2,2)	47	6 (12,8)	2 (4,3)	4 (8,5)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	5 (6,2)	4 (4,9)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	3 (9,7)	2 (6,5)	1 (3,2)	0 (0,0)
männlich	139	11 (7,9)	3 (2,2)	5 (3,6)	3 (2,2)	53	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,7)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	10 (7,5)	5 (3,8)	3 (2,3)	2 (1,5)	48	3 (6,3)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)
Ungarn	36	4 (11,1)	1 (2,8)	2 (5,6)	1 (2,8)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
Alter (Jahre)										
< 65	85	4 (4,7)	2 (2,4)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	4 (10,8)	0 (0,0)	4 (10,8)	0 (0,0)
≥ 65	135	8 (5,9)	5 (3,7)	3 (2,2)	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	6 (7,4)	3 (3,7)	3 (3,7)	0 (0,0)	31	3 (9,7)	0 (0,0)	3 (9,7)	0 (0,0)
männlich	139	6 (4,3)	4 (2,9)	2 (1,4)	0 (0,0)	53	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)
Geographische Region										
Georgien	133	6 (4,5)	4 (3,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	48	3 (6,3)	0 (0,0)	2 (4,2)	1 (2,1)
Ungarn	36	3 (8,3)	1 (2,8)	2 (5,6)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Preferred Term										
Anämie										
Alter (Jahre)										
< 65	85	3 (3,5)	1 (1,2)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)
≥ 65	135	5 (3,7)	3 (2,2)	2 (1,5)	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Geschlecht										
weiblich	81	5 (6,2)	3 (3,7)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)
männlich	139	3 (2,2)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	4 (3,0)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	48	3 (6,3)	0 (0,0)	2 (4,2)	1 (2,1)
Ungarn	36	2 (5,6)	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
SOC										
Untersuchungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	6 (7,1)	2 (2,4)	4 (4,7)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	7 (5,2)	5 (3,7)	2 (1,5)	0 (0,0)	47	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)
Geschlecht										
weiblich	81	6 (7,4)	4 (4,9)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	7 (5,0)	3 (2,2)	4 (2,9)	0 (0,0)	53	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)
Geographische Region										
Georgien	133	8 (6,0)	3 (2,3)	5 (3,8)	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	5 (5,9)	5 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	47	4 (8,5)	3 (6,4)	1 (2,1)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	3 (3,7)	2 (2,5)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)
männlich	139	3 (2,2)	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	3 (5,7)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	3 (6,3)	1 (2,1)	2 (4,2)	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	3 (3,5)	2 (2,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	47	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	3 (3,7)	2 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,2)	31	2 (6,5)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
Alter (Jahre)										
< 65	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	37	3 (8,1)	2 (5,4)	1 (2,7)	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	2 (2,5)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	3 (5,7)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	3 (2,3)	1 (0,8)	2 (1,5)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Augenerkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	4 (4,7)	1 (1,2)	3 (3,5)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	3 (3,7)	1 (1,2)	2 (2,5)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes										
Alter (Jahre)										
< 65	85	3 (3,5)	3 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	3 (2,2)	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Erkrankungen des Immunsystems										
Alter (Jahre)										
< 65	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Psychiatrische Erkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths										
Alter (Jahre)										
< 65	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	2 (2,5)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Leber- und Gallenerkrankungen										
Alter (Jahre)										
< 65	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	53	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
Alter (Jahren)										
< 65	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	47	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)					Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)				
	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer	N‘[b]	Gesamt	Mild	Moderat	Schwer
	n[b] (%)					n[b] (%)				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geschlecht										
weiblich	81	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	53	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse										
Alter (Jahre)										
< 65	85	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht										
weiblich	81	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	53	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**					**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l)**				
	N‘[b]	**Gesamt**	**Mild**	**Moderat**	**Schwer**	**N‘[b]**	**Gesamt**	**Mild**	**Moderat**	**Schwer**
	n[b] (%)					**n[b] (%)**				
UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)										
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)										
Geographische Region										
Georgien	133	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	48	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]										

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* für die Patienten in Stratum 1 und Stratum 2 können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

UE werden in MedDRA, Version 12.0 als Preferred Terms kodiert und einer SOC zugeordnet. Auf jeder Verdichtungsebene (mindestens ein Ereignis, SOC und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE berichten, nur einmal gezählt, wobei der höchste berichtete Schweregrad herangezogen wird. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Safety-Population auf jeder Ebene (SOC und Preferred Term) angeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.4.1.1.a-b, 14.3.1.4.1.2.a-b, 14.3.1.4.1.3.a-c, 14.3.1.5.1.1.a-b, 14.3.1.5.1.2.a-b, 14.3.1.5.1.3.a-c

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach MedDRA SOC beschrieben. Die Unterteilung dieser in die Schweregrade mild, moderat und schwer ist der Tabelle 4-106 zu entnehmen.

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 16,5 % in Stratum 1 und bei 24,3 % in Stratum 2 gastrointestinale Beschwerden auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 18,5 % in Stratum 1 und 23,4 % in Stratum 2 gastrointestinale Beschwerden diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 14,1 % in Stratum 1 und bei 32,4 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 16,3 % in Stratum 1 und 25,5 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 11,8 % in Stratum 1 und bei 18,9 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 20,0 % in Stratum 1 und 23,4 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 15,3 % in Stratum 1 und bei 13,5 % in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 14,8 % in Stratum 1 und 21,3 % in Stratum 2 Herzerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 12,9 % in Stratum 1 und bei 16,2 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 8,9% in Stratum 1 und 14,9 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 9,4 % in Stratum 1 und bei 21,6 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 5,9 % in Stratum 1 und 17,0 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 15,3 % in Stratum 1 und bei 10,8 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 7,4 % in Stratum 1 und 8,5 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 5,9 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 8,1 % in Stratum 1 und 12,8 % in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 4,7 % in Stratum 1 und bei 10,8 % in Stratum 2 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 5,9 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter wurden bei Patienten < 65 Jahre bei 7,1 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 5,2 % in Stratum 1 und 4,3 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 5,9 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 8,5 % in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 3,5 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 1,5 % in Stratum 1 und 4,3 % in Stratum 2 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei 8,1 % in Stratum 2 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 1,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 4,7 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Augenerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden keine Augenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 3,5 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre keine psychiatrischen Erkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 1,5 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Leber- und Gallenerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Ohrs- und des Labyrinths diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre keine gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden keine Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse diagnostiziert.

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 18,5 % in Stratum 1 und bei 19,4 % in Stratum 2 gastrointestinale Beschwerden auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 17,3 % in Stratum 1 und 26,4 % in Stratum 2 gastrointestinale Beschwerden diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 13,6 % in Stratum 1 und bei 45,2 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 16,5 % in Stratum 1 und 18,9 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 17,3 % in Stratum 1 und bei 22,6 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 16,5 % in Stratum 1 und 20,8 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 21,0 % in Stratum 1 und bei 22,6 % in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 11,5 % in Stratum 1 und 15,1 % in Stratum 2 Herzerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 6,2 % in Stratum 1 und bei 16,1 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 12,9 % in Stratum 1 und 15,1 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 7,4 % in Stratum 1 und bei 16,1 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 7,2 % in Stratum 1 und 20,8 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 9,9 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 10,8 % in Stratum 1 und 13,2 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 6,2 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 7,9 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 7,4 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 4,3 % in Stratum 1 und 3,8 % in Stratum 2 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht wurden bei weiblichen Patienten bei 7,4 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. Bei den männlichen Patienten wurden bei 5,0 % in Stratum 1 und 3,8 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 3,7 % in Stratum 1 und bei 6,5 % in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 2,2 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 3,7 % in Stratum 1 und bei 6,5 % in Stratum 2 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 1,4 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 1,4 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 3,7 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Augenerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 Augenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 2,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 psychiatrische Erkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths auf. Bei den männlichen Patienten wurden keine Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten keine Leber- und Gallenerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 1,4 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Leber- und Gallenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten keine gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten keine Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse auf. Bei den männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse diagnostiziert.

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 9,8 % in Stratum 1 und bei 12,5 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 36,1 % in Stratum 1 und bei 53,8 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 18,2 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 12,8 % in Stratum 1 und bei 29,2 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 19,4 % in Stratum 1 und bei 30,8 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen diagnostiziert. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 15,0 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 25,0 % in Stratum 1 und bei 38,5 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert. Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 27,3 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 13,5 % in Stratum 1 und bei 12,5 % in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 19,4 % in Stratum 1 und bei 30,8 % in Stratum 2 Herzerkrankungen diagnostiziert. Herzerkrankungen wurden bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 6,8 % in Stratum 1 und bei 12,5 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 16,7 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen diagnostiziert. Gefäßerkrankungen wurden bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 5,3 % in Stratum 1 und bei 22,9 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 11,1 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege diagnostiziert. Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 7,5 % in Stratum 1 und bei 14,6 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 13,9 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort diagnostiziert. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 7,5 % in Stratum 1 und bei 6,3 % in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 11,1 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems diagnostiziert. Erkrankungen des Nervensystems wurden bei keinem Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 4,5 % in Stratum 1 und bei 6,3 % in Stratum 2 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 8,3 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden bei keinem der Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region wurden bei Patienten aus Georgien bei 6,0 % in Stratum 1 und bei 2,1 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 5,6 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. In Serbien kam es bei keinem Patienten zu Untersuchungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei keinem Patienten in Stratum 1 und bei 6,3 % in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 5,6 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen diagnostiziert. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen wurden bei keinem der Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei keinem Patienten in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen diagnostiziert. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden bei keinem der Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 2,3 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums diagnostiziert. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei keinem Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Augenerkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei keinem Patienten in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Augenerkrankungen diagnostiziert. Augenerkrankungen wurden bei 4,0 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien keine Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes diagnostiziert. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei keinem der Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei 2,1 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei Patienten aus Ungarn und Serbien wurden keine Erkrankungen des Immunsystems diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien keine psychiatrischen Erkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert. Psychiatrische Erkrankungen wurden bei keinem Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths diagnostiziert. Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths wurden bei keinem der Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien Leber- und Gallenerkrankungen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien und Ungarn gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurden bei keinem der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse auf.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Subgruppenergebnisse nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-106).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Terms)

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
SMQ				
Akutes Nierenversagen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Chronische Nierenerkrankung				
Alter (Jahre)				
< 65	85	6 (7,1)	37	9 (24,3)
≥ 65	135	9 (6,7)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	7 (8,6)	31	4 (12,9)
männlich	139	8 (5,8)	53	11 (20,8)
Geographische Region				
Georgien	133	7 (5,3)	48	11 (22,9)
Ungarn	36	4 (11,1)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	1 (9,1)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Nierenversagen chronisch				
Alter (Jahre)				
< 65	85	6 (7,1)	37	8 (21,6)
≥ 65	135	8 (5,9)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	6 (7,4)	31	4 (12,9)
männlich	139	8 (5,8)	53	10 (18,9)
Geographische Region				
Georgien	133	7 (5,3)	48	11 (22,9)
Ungarn	36	3 (8,3)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SMQ				
Herzrhythmusstörungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	10 (11,8)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	15 (11,1)	47	4 (8,5)
Geschlecht				
weiblich	81	13 (16,0)	31	2 (6,5)
männlich	139	12 (8,6)	53	4 (7,5)
Geographische Region				
Georgien	133	15 (11,3)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	6 (16,7)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
Preferred Term				
ventrikuläre Extrasystolen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	3 (3,5)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	5 (3,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	4 (4,9)	31	0 (0,0)
männlich	139	4 (2,9)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	6 (4,5)	48	3 (6,3)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SMQ				
Herzinsuffizienz				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	4 (3,0)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	3 (9,7)
männlich	139	4 (2,9)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	4 (3,0)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
Preferred Term				
Herzinsuffizienz				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	3 (9,7)
männlich	139	2 (1,4)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SMQ				
Myokardinfarkt				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	2 (8,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
Andere ischämische Herzerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	2 (6,5)
männlich	139	1 (0,7)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Angina pectoris				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	2 (6,5)
männlich	139	1 (0,7)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
SMQ				
Hypertonie				
Alter (Jahre)				
< 65	85	7 (8,2)	37	4 (10,8)
≥ 65	135	9 (6,7)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	4 (4,9)	31	3 (9,7)
männlich	139	12 (8,6)	53	7 (13,2)
Geographische Region				
Georgien	133	7 (5,3)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	2 (5,6)	13	0 (0,0)
Serbien	25	2 (8,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Hypertonie				
Alter (Jahre)				
< 65	85	6 (7,1)	37	4 (10,8)
≥ 65	135	8 (5,9)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	3 (3,7)	31	3 (9,7)
männlich	139	11 (7,9)	53	7 (13,2)
Geographische Region				
Georgien	133	7 (5,3)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
SMQ				
Hypotonie				
Alter (Jahre)				
< 65	85	3 (3,5)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	3 (2,2)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	1 (3,2)
männlich	139	4 (2,9)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	4 (11,1)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Hypersensibilität				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände				
Alter (Jahre)				
< 65	85	10 (11,8)	37	9 (24,3)
≥ 65	135	23 (17,0)	47	9 (19,1)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
Geschlecht				
weiblich	81	15 (18,5)	31	5 (16,1)
männlich	139	18 (12,9)	53	13 (24,5)
Geographische Region				
Georgien	133	12 (9,0)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	12 (33,3)	13	6 (46,2)
Serbien	25	0 (0,0)	11	2 (18,2)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Obstipation				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	10 (7,4)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	4 (4,9)	31	3 (9,7)
männlich	139	7 (5,0)	53	5 (9,4)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	5 (13,9)	13	4 (30,8)
Serbien	25	0 (0,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Diarrhö				
Alter (Jahre)				
< 65	85	4 (4,7)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	8 (5,9)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	5 (6,2)	31	2 (6,5)
männlich	139	7 (5,0)	53	3 (5,7)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (N = 220)[a] (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l)**		**Patiromer Stratum 2 (N = 84)[a] (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l)**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)				
Geographische Region				
Georgien	133	6 (4,5)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	5 (13,9)	13	3 (23,1)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SMQ				
Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	3 (2,2)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppen-charakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Auf jeder Verdichtungsebene (Gesamt, SMQ Narrow Term und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein UE berichten nur einmal gezählt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.3.1.1.a-b, 14.3.1.3.1.2.a-b, 14.3.1.3.1.3.a-c

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term beschrieben (Tabelle 4-107).

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter trat bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 akutes Nierenversagen auf. Bei Patienten ≥ 65 Jahre wurde bei keinem Patienten in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 ein akutes Nierenversagen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 7,1 % in Stratum 1 und bei 24,3 % in Stratum 2 chronische Nierenerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 6,7 % in Stratum 1 und 12,8 % in Stratum 2 chronische Nierenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 11,8 % in Stratum 1 und bei 5,4 % in Stratum 2 Herzrhythmusstörungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 11,1 % in Stratum 1 und 8,5 % in Stratum 2 Herzrhythmusstörungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter trat bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei 5,4 % in Stratum 2 Herzinsuffizienz auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurde bei 3,0 % in Stratum 1 und 6,4 % in Stratum 2 Herzinsuffizienz diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 5,4 % in Stratum 2 Myokardinfarkte auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 Myokardinfarkte diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 andere ischämische Herzerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 4,3 % in Stratum 2 andere ischämische Herzerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter trat bei Patienten < 65 Jahre bei 8,2 % in Stratum 1 und bei 10,8 % in Stratum 2 Hypertonie auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurde bei 6,7 % in Stratum 1 und 12,8 % in Stratum 2 Hypertonie diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter trat bei Patienten < 65 Jahre bei 3,5 % in Stratum 1 und bei 5,4 % in Stratum 2 Hypotonie auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurde bei 2,2 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypotonie diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter trat bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypersensibilität auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurde bei 0,7 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypersensibilität diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 11,8 % in Stratum 1 und bei 24,3 % in Stratum 2 gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 17,0 % in Stratum 1 und bei 19,1 % in Stratum 2 gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre wurden bei 1,5 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert.

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht trat bei keinem weiblichen Patienten in beiden Strata akutes Nierenversagen auf. Bei männlichen Patienten wurde bei 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 akutes Nierenversagen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 8,6 % in Stratum 1 und bei 12,9 % in Stratum 2 chronische Nierenerkrankungen auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 5,8 % in Stratum 1 und 20,8 % in Stratum 2 chronische Nierenerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 16,0 % in Stratum 1 und bei 6,5 % in Stratum 2 Herzrhythmusstörungen auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 8,6 % in Stratum 1 und 7,5 % in Stratum 2 Herzrhythmusstörungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht trat bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 Herzinsuffizienz auf. Bei männlichen Patienten wurde bei 2,9 % in Stratum 1 und 3,8 % in Stratum 2 Herzinsuffizienz diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Myokardinfarkte auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 Myokardinfarkte diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei 6,5 % in Stratum 2 andere ischämische Herzerkrankungen auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 andere ischämische Herzerkrankungen diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht trat bei weiblichen Patienten bei 4,9 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 Hypertonie auf. Bei männlichen Patienten wurde bei 8,6 % in Stratum 1 und 13,2 % in Stratum 2 Hypertonie diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht trat bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Hypotonie auf. Bei männlichen Patienten wurde bei 2,9 % in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 Hypotonie diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht trat bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypersensibilität auf. Bei männlichen Patienten wurde bei 0,7 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypersensibilität diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 18,5 % in Stratum 1 und bei 16,1 % in Stratum 2 gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 12,9 % in Stratum 1 und bei 24,5 % in Stratum 2 gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände diagnostiziert.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei keinem in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts auf. Bei männlichen Patienten wurden bei 2,2 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert.

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region trat bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien akutes Nierenversagen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 5,3 % in Stratum 1 und bei 22,9 % in Stratum 2 chronische Nierenerkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 11,1 % in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 chronische Nierenerkrankung diagnostiziert. Chronische Nierenerkrankung wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 11,3 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 Herzrhythmusstörungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 16,7 % in Stratum 1 und bei 7,7 % in Stratum 2 Herzrhythmusstörungen diagnostiziert. Herzrhythmusstörungen wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region trat bei Patienten aus Georgien bei 3,0 % in Stratum 1 und bei 4,2 % in Stratum 2 Herzinsuffizienz auf. Bei Patienten aus Ungarn wurde bei 2,8 % in Stratum 1 und 15,4 % in Stratum 2 Herzinsuffizienz diagnostiziert. Herzinsuffizienz wurde bei Patienten aus Serbien nicht berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien und Ungarn Myokardinfarkte auf. Myokardinfarkte wurden bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 andere ischämische Herzerkrankungen auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 2,8 % in Stratum 1 und 15,4 % in Stratum 2 andere ischämische Herzerkrankungen diagnostiziert, die in Serbien bei keinem Patienten nicht berichtet wurden.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region trat bei Patienten aus Georgien bei 5,3 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 Hypertonie auf. Bei Patienten aus Ungarn wurde bei 5,6 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypertonie diagnostiziert. Hypertonie wurde bei 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 9,1 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region trat bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei 2,1 % in Stratum 2 Hypotonie auf. Bei Patienten aus Ungarn wurde bei 11,1 % in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 Hypotonie diagnostiziert. Hypotonie wurde bei keinem Patienten aus Serbien berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region trat bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien Hypersensibilität auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 9,0 % in Stratum 1 und bei 10,4 % in Stratum 2 gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände auf. Bei Patienten aus Ungarn wurden bei 33,3 % in Stratum 1 und bei 46,2 % in Stratum 2 gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände diagnostiziert. Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände wurden bei keinem Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei 18,2 % in Stratum 2 berichtet.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien und Ungarn Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts auf. Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts wurden bei 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und bei keinem in Stratum 2 berichtet.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Subgruppenergebnisse nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-107).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N'[b]	**n[b] (%)**	**N'[b]**	**n[b] (%)**
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
SOC				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Alter (Jahre)				
< 65	85	3 (3,5)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	4 (2,9)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	4 (8,3)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Nierenversagen chronisch				
Alter (Jahre)				
< 65	85	3 (3,5)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	4 (2,9)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	4 (8,3)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
sK/Krankheitsschwere[c]				
SOC				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	1 (3,2)
männlich	139	2 (1,4)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Hypokaliämie				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	1 (3,2)
männlich	139	1 (0,7)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
SOC				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	3 (2,2)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	4 (4,9)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	3 (8,3)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Herzerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	1 (3,2)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	1 (7,7)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Erkrankungen des Nervensystems				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Gefäßerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Erkrankungen des Immunsystems				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.7.1.1.a-b, 14.3.1.7.1.2.a-b, 14.3.1.7.1.3.a-c

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC beschrieben (Tabelle 4-108).:)

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 3,5 % in Stratum 1 und bei 5,4 % der in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % in Stratum 1 und 4,3 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 5,4 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 1,5 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 2,2 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei keinem der Patienten in Stratum 1 und bei 2,7 % in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 1,5 % der Patienten in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre keine Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 1,5 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre keine Gefäßerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 1,5 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre keine allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre traten keine Erkrankungen des Immunsystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten< 65 Jahre keine gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten in Stratum 1 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf und bei 3,2 % der Patienten in Stratum 2. Bei den männlichen Patienten hatten 2,9 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei 1,2 % der weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 1,4 % in Stratum 1 und 3,8 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei 4,9 % der weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei 1,2 % der weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den männlichen Patienten hatten 1,4 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Gefäßerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 1,4 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei 1,2 % der weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den männlichen Patienten traten keine allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei 1,2 % der weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei den männlichen Patienten traten keine Erkrankungen des Immunsystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei 8,3 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den ungarischen und serbischen Patienten traten keine Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien in Stratum 1 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf und bei 2,1 % der Patienten in Stratum 2. Bei den ungarischen Patienten hatten 2,8 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Keine Patienten aus Serbien hatten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 8,3 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Bei keinem der Patienten aus Serbien traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten keine Patienten in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 Herzerkrankungen. 4,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 hatten Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den ungarischen und serbischen Patienten traten keine Erkrankungen des Nervensystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 2,8 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen. Keiner der Patienten aus Serbien hatte Gefäßerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem der Patienten in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den ungarischen und serbischen Patienten traten keine allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien keine Erkrankungen des Immunsystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien keine gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-108).

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
SOC				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Alter (Jahre)				
< 65	85	7 (8,2)	37	5 (13,5)
≥ 65	135	14 (10,4)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	11 (13,6)	31	5 (16,1)
männlich	139	10 (7,2)	53	6 (11,3)
Geographische Region				
Georgien	133	6 (4,5)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	8 (22,2)	13	7 (53,8)
Serbien	25	0 (0,0)	11	2 (18,2)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Obstipation				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	7 (5,2)	47	4 (8,5)
Geschlecht				
weiblich	81	3 (3,7)	31	3 (9,7)
männlich	139	5 (3,6)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	4 (11,1)	13	4 (30,8)
Serbien	25	0 (0,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Diarrhö				
Alter (Jahre)				
< 65	85	3 (3,5)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	3 (3,7)	31	2 (6,5)
männlich	139	2 (1,4)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	3 (8,3)	13	3 (23,1)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SOC				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	4 (4,7)	37	6 (16,2)
≥ 65	135	12 (8,9)	47	6 (12,8)
Geschlecht				
weiblich	81	5 (6,2)	31	8 (25,8)
männlich	139	11 (7,9)	53	4 (7,5)
Geographische Region				
Georgien	133	9 (6,8)	48	6 (12,5)
Ungarn	36	5 (13,9)	13	3 (23,1)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Preferred Term				
Hypomagnesiämie				
Alter (Jahre)				
< 65	85	4 (4,7)	37	4 (10,8)
≥ 65	135	10 (7,4)	47	4 (8,5)
Geschlecht				
weiblich	81	5 (6,2)	31	6 (19,4)
männlich	139	9 (6,5)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	9 (6,8)	48	5 (10,4)
Ungarn	36	5 (13,9)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Hypokaliämie				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	3 (2,2)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	2 (6,5)
männlich	139	2 (1,4)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	1 (7,7)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
SOC				
Untersuchungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	3 (2,2)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	1 (3,2)
männlich	139	2 (1,4)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	13	1 (7,7)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Herzerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Erkrankungen des Immunsystems				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‹[b]	**n[b] (%)**	**N‹[b]**	**n[b] (%)**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	1 (7,7)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Gefäßerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	1 (1,9)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 – 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 – < 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: post-hoc Analysen, Tab. 14.3.1.8.1.1.a-b, 14.3.1.8.1.2.a-b, 14.3.1.8.1.3.a-c

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC beschrieben (Tabelle 4-109).

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 8,2 % in Stratum 1 und bei 13,5 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 10,4 % in Stratum 1 und 12,8 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 4,7 % in Stratum 1 und bei 16,2 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 8,9 % in Stratum 1 und 12,8 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter wurden bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 2,2 % in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 Untersuchungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre Herzerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 1,5 % der Patienten in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre traten keine Erkrankungen des Immunsystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten keine Patienten in Stratum 1 und 2,1 % der Patienten in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre in Stratum 1 und bei 2,7 % der Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten keine Patienten Gefäßerkrankungen.

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 13,6 % in Stratum 1 und bei 16,1 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den männlichen Patienten hatten 7,2 % in Stratum 1 und 11,3 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 6,2 % in Stratum 1 und bei 25,8 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 7,9 % in Stratum 1 und 7,5 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht wurden bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. Bei den männlichen Patienten wurden bei 1,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten traten keine Herzerkrankungen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Immunsystems auf. Bei den männlichen Patienten traten keine Erkrankungen des Immunsystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 3,2 % der Patienten in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten traten keine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Gefäßerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten keine Patienten in Stratum 1 und 1,9 % in Stratum 2 Gefäßerkrankungen.

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 4,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 22,2 % in Stratum 1 und 53,8 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Keine Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 18,2 % der Patienten in Stratum 2 hatten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region hatten in Stratum 1 6,8 % der Patienten aus Georgien und 12,5 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Bei den ungarischen Patienten hatten 13,9 % in Stratum 1 und 23,1 % in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Keiner der Patienten aus Serbien hatte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region wurden bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Untersuchungen durchgeführt. Bei den ungarischen Patienten hatten 5,6 % in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 Untersuchungen. Bei keinem der Patienten aus Serbien wurden Untersuchungen durchgeführt.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien Herzerkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 5,6 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen. Keiner der Patienten aus Serbien hatte Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien Erkrankungen des Immunsystems auf.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten keine Patienten in Stratum 1 und 7,7 % der Patienten in Stratum 2 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Keiner der Patienten aus Serbien hatte Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien Gefäßerkrankungen auf.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Subgruppenergebnisse für Therapie-bedingte UE, nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-109).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach MedDRA SOC und Preferred Term)

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE *(nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %) nach Alter, Geschlecht und geographischer Region* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)				
Gesamte Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 52)				
SOC				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	1 (0,7)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	2 (1,5)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	2 (2,5)	31	0 (0,0)
männlich	139	2 (1,4)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	3 (3,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	4 (3,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	1 (3,2)
männlich	139	3 (2,2)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	13	1 (7,7)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Herzerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	4 (10,8)
≥ 65	135	4 (3,0)	47	3 (6,4)
Geschlecht				
weiblich	81	3 (3,7)	31	3 (9,7)
männlich	139	2 (1,4)	53	4 (7,5)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	1 (2,1)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	2 (15,4)
Serbien	25	2 (8,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Herzinsuffizienz				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	3 (9,7)
männlich	139	0 (0,0)	53	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	2 (15,4)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
akuter Myokardinfarkt				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SOC				
Gefäßerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	4 (3,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	5 (3,6)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	3 (8,3)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	4 (8,5)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	2 (6,5)
männlich	139	3 (2,2)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Preferred Term				
Nierenversagen chronisch				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	1 (2,7)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	3 (2,2)	53	2 (3,8)
Geographische Region				
Georgien	133	1 (0,8)	48	2 (4,2)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	1 (9,1)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SOC				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Alter (Jahre)				
< 65	85	2 (2,4)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	3 (2,2)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	1 (1,2)	31	1 (3,2)
männlich	139	4 (2,9)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	4 (8,3)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	1 (4,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Preferred Term				
Plötzlicher Tod				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	2 (5,4)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	2 (4,3)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	1 (3,2)
männlich	139	1 (0,7)	53	3 (5,7)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	4 (8,3)
Ungarn	36	1 (2,8)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
SOC				
Erkrankungen des Nervensystems				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	4 (3,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	4 (2,9)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	2 (1,5)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	2 (5,6)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Leber- und Gallenerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	**Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]**		**Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]**	
	N‘[b]	**n[b] (%)**	**N‘[b]**	**n[b] (%)**
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Untersuchungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	1 (2,1)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	0 (0,0)	53	1 (1,9)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Augenerkrankungen				
Alter (Jahre)				
< 65	85	1 (1,2)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	0 (0,0)	47	0 (0,0)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Alter (Jahre)				
< 65	85	0 (0,0)	37	0 (0,0)
≥ 65	135	1 (0,7)	47	0 (0,0)

Studie AMETHYST-DN	Patiromer Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[a]		Patiromer Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[a]	
	N‘[b]	n[b] (%)	N‘[b]	n[b] (%)
Geschlecht				
weiblich	81	0 (0,0)	31	0 (0,0)
männlich	139	1 (0,7)	53	0 (0,0)
Geographische Region				
Georgien	133	0 (0,0)	48	0 (0,0)
Ungarn	36	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Serbien	25	0 (0,0)	11	0 (0,0)
sK/Krankheitsschwere[c]				

a: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
b: N‘: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. n: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0 - 5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde, wurde auf eine separate Darstellung nach dem Subgruppencharakteristikum Krankheitsschwere verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die nach Krankheitsschwere stratifizierten Patienten können in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5 nachvollzogen werden.

SUE werden in MedDRA, Version 12.0 als Preferred Term kodiert und einer SOC zugeordnet. Auf jeder Verdichtungsebene (mindestens ein Ereignis, SOC und Preferred Term) werden die Studienteilnehmer, die mehr als nur ein SUE berichten nur einmal gezählt. Die Ereignisse werden in absteigender Reihenfolge der Inzidenz in der gesamten Sicherheitspopulation auf jeder Ebene (SOC und Preferred Term) angeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tab. post-hoc-Analyse: 14.3.1.6.1.1.a-b, 14.3.1.6.1.2.a-b, 14.3.1.6.1.3.a-c

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE nach MedDRA SOC beschrieben (Tabelle 4-110).

Alter

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre in Stratum 1 und bei 2,7 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % der Patienten in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 1,5 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre in Stratum 1 bei keinem Patienten und in Stratum 2 bei 2,7 % Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 3,0 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 10,8 % der Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 3,0 % in Stratum 1 und 6,4 % in Stratum 2 Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei den Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatten 3,0 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % der Patienten in Stratum 1 und bei 2,7 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % in Stratum 1 und 8,5 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 2,4 % der Patienten in Stratum 1 und 5,4 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 2,2 % in Stratum 1 und 4,3 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 3,0 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre Leber- und Gallenerkrankungen auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Leber- und Gallenerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter wurden bei keinem Patienten < 65 Jahre Untersuchungen durchgeführt. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten keine Patienten in Stratum 1 und 2,1 % in Stratum 2 Untersuchungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei Patienten < 65 Jahre bei 1,2 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Augenerkrankungen auf. Keine Patienten ≥ 65 Jahre hatten Augenerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Alter traten bei keinem Patienten < 65 Jahre gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Bei den Patienten ≥ 65 Jahre hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).

Geschlecht

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und 1,9 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei den weiblichen Patienten bei 2,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 1,4 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei den weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 2,2 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei den weiblichen Patienten bei 3,7 % in Stratum 1 und bei 9,7 % in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 1,4 % in Stratum 1 und 7,5 % in Stratum 2 Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Gefäßerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 3,6 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten in Stratum 1 und bei 6,5 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den männlichen Patienten hatten 2,2 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei den weiblichen Patienten bei 1,2 % in Stratum 1 und bei 3,2 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den männlichen Patienten hatten 2,9 % in Stratum 1 und 5,7 % in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den männlichen Patienten hatten 2,9 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Leber- und Gallenerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Leber- und Gallenerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht wurden bei keinem weiblichen Patienten Untersuchungen durchgeführt. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Untersuchungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten Augenerkrankungen auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Augenerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geschlecht traten bei keinem weiblichen Patienten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Bei den männlichen Patienten hatten 0,7 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).

Geographische Region

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien in Stratum 1 und bei 2,1 % in Stratum 2 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Patienten aus Ungarn und Serbien hatte keine Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei keinem Patienten aus Georgien Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 3,8 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Aus Serbien hatten 4,0 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 5,6 % in Stratum 1 und 7,7 % in Stratum 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Aus Serbien hatten keine Patienten Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei 2,1 % der Patienten in Stratum 2 Herzerkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 2,8 % in Stratum 1 und 15,4 % in Stratum 2 Herzerkrankungen. 8,0 % der Patienten aus Serbien in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 hatten Herzerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 8,3 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Gefäßerkrankungen. Aus Serbien hatten keine Patienten Gefäßerkrankungen.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 0,8 % in Stratum 1 und bei 4,2 % der Patienten in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Bei den ungarischen Patienten hatten keine Patienten Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Aus Serbien hatten keine Patienten in Stratum 1 und 9,1 % in Stratum 2 Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % in Stratum 1 und bei 8,3 % der Patienten in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 2,8 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Aus Serbien hatten 4,0 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien bei 1,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei keinem Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems auf. Bei den ungarischen Patienten hatten 5,6 % in Stratum 1 und keine Patienten in Stratum 2 Erkrankungen des Nervensystems. Aus Serbien hatten keine Patienten Erkrankungen des Nervensystems.

Bei dem Subgruppencharakteristikum Geographische Region traten bei Patienten aus Georgien, Ungarn und Serbien keine Leber- und Gallenerkrankungen, keine Augenerkrankungen und keine gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf. Außerdem wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Subgruppenergebnisse für SUE nach Preferred Term wird verzichtet (Tabelle 4-110).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer (Veltassa®) zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen wird als bestverfügbare Evidenz die pivotale, randomisierte aktiv kontrollierte Studien OPAL-HK herangezogen (Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3). Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer werden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN präsentiert.

Die Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Die Studie AMETHYST-DN hatte insgesamt eine Dauer von bis zu 62 Wochen und unterteilte sich in eine vier wöchige Run-in-Periode, eine acht wöchige Behandlungsinitiierungsperiode (TIP), eine sich daran anschließende 44-wöchige Langzeitbehandlungsperiode (LTMP) und die Follow-up-Periode. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der gesamten Behandlungsperiode, welche sich aus der TIP und der LTMP (insgesamt 52 Wochen) zusammensetzt, dargestellt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da in der TIP die Patienten auf die passende Dosis Patiromer eingestellt wurden und die Daten dieser Periode mit in die Ergebnisse einfließen sollten, um realistische Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten abzubilden. Für den Endpunkt *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* wurden die Daten für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert. Da die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt *Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l* nur für die LTMP gewährleistet werden kann, wird vom beschrieben Vorgehen abgewichen. Die Daten für diesen Endpunkt wurden nicht für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert, sondern wie im Studienprotokoll a priori definiert, für die LTMP mit Studienteilnehmern, die in die LTMP eingetreten sind, dargestellt.

Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie AMETHYST-DN nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen lassen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit (Abschnitt 4.3.2.3.3.5) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass bei neun Patienten (4,1 %) in Stratum 1 und sechs Patienten (7,1 %) in Stratum 2 UE zum Tod führten (Tabelle 4-96).

Morbidität

Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind)

In Stratum 1 (N = 180) hielten die Patienten während der LTMP den sK durchschnittlich 256,5 Tage (STD: 78,17) innerhalb des Zielbereiches von 3,8 bis 5,0 mmol/l und in Stratum 2 (N = 66) 245,0 Tage (STD: 75,76). Die standardisierte Zeit mit einem sK innerhalb des Zielbereichs lag bei Patienten in Stratum 1 bei durchschnittlich 0,90 Tagen (STD: 0,133) und in Stratum 2 bei 0,88 Tagen (STD: 0,136) (Tabelle 4-87).

Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten (Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind)

Sowohl in Stratum 1 (N = 180; Differenz zur Baseline MW (STD): -0,49 (0,441)) als auch in Stratum 2 (N = 66; Differenz zur Baseline MW (STD): -1,03 (0,480)) konnte von Baseline bis Woche 52 eine Senkung des sK beobachtet werden (Tabelle 4-90).

Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten

In Stratum 1 (N = 222) brachen 1,4 % der Patienten die Studie aufgrund von hohen sK-Werten ab. In Stratum 2 (N = 84) waren es 4,8 % der Patienten, die die Studie aufgrund von hohen sK-Werten abbrachen (Tabelle 4-93).

Sicherheit

Die Safety-Population umfasste in Stratum 1 insgesamt 220 Patienten und in Stratum 2 84 Patienten.

Zusammenfassung aller UE

Insgesamt wurden bei 66,4 % der Patienten in Stratum 1 und 77,4 % der Patienten in Stratum 2 UE beobachtet. Davon hatten 13,2 % der Patienten in Stratum 1 und 17,9 % der Patienten in Stratum 2 ein SUE und bei 4,1 % der Patienten in Stratum 1 und 7,1 % der Patienten in Stratum 2 führten UE zum Tod.

Aufgrund von UE brachen 9,1 % der Patienten in Stratum 1 sowie 9,5 % der Patienten in Stratum 2 die Therapie ab. SUE führten bei 4,5 % der Patienten in Stratum 1 und bei 3,6 % der Patienten in Stratum 2 zum Therapieabbruch.

Es traten bei 17,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 26,2 % der Patienten in Stratum 2 Therapie-bedingte UE auf, darunter waren keine SUE.

Bei den UE von besonderem Interesse wurden am häufigsten UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten, beobachtet (Stratum 1: 46,8 %; Stratum 2: 54,8 %). Zudem wurden bei 7-21 % der Patienten in Stratum 1 und 2 renale, kardiovaskuläre sowie gastrointestinale Ereignisse und klinisch signifikante UE des Blutdrucks erfasst (Tabelle 4-96).

Zusammenfassung der UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach SOC und Preferred Term ≥ 3 %)

Im Folgenden werden die UE nach MedDRA SOC und die UE nach Schweregrad nach MedDRA SOC, die bei > 10 % der Patienten auftraten, zusammengefasst. Die weiteren UE nach MedDRA SOC und UE nach Schweregrad können der Tabelle 4-97 entnommen werden.

Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Stratum 1: 17,7 %; Stratum 2: 23,8 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Stratum 1: 15,5 %; Stratum 2: 28,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Stratum 1: 16,8 %; Stratum 2: 21,4 %), Herzerkrankungen (Stratum 1: 15,0 %; Stratum 2: 17,9 %), Gefäßerkrankungen (Stratum 1: 10,5 %; Stratum 2: 15,5 %), Erkrankungen der Niere und Harnwege (Stratum 1: 7,3 %; Stratum 2: 19,0 %) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Stratum 1: 10,5 %; Stratum 2: 9,5 %) traten am häufigsten auf. Insgesamt waren die aufgetretenen UE vorwiegend mild und moderat ausgeprägt (Tabelle 4-97).

UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)

Im Folgenden werden die UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term, die bei > 10 % der Patienten auftraten, zusammengefasst. Die weiteren UE von besonderem Interesse nach SMQ können Tabelle 4-98 entnommen werden.

Chronische Nierenerkrankungen (Stratum 1: 6,8 %; Stratum 2: 17,9 %), Herzrhythmusstörungen (Stratum 1: 11,4 %; Stratum 2: 7,1 %), Hypertonie (Stratum 1: 7,3 %; Stratum 2: 11,9 %) sowie gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände (Stratum 1: 15,0 %; Stratum 2: 21,4 %) waren UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term, die am häufigsten beobachtet wurden (Tabelle 4-98).

UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)

Im Folgenden werden die UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC, die bei > 3 % der Patienten auftraten, zusammengefasst. Die weiteren UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC können Tabelle 4-99 entnommen werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Stratum 1: 1,8 %; Stratum 2: 4,8 %) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Stratum 1: 1,4 %; Stratum 2: 3,6 %) waren die häufigsten UE nach MedDRA SOC, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-99).

Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)

Im Folgenden werden die Therapie-bedingten UE nach MedDRA SOC, die bei > 10 % der Patienten auftraten, zusammengefasst. Die weiteren Therapie-bedingten UE nach MedDRA SOC können Tabelle 4-100 entnommen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Stratum 1: 9,5 %; Stratum 2: 13,1 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Stratum 1: 7,3 %; Stratum 2: 14,3 %) waren die Therapie-bedingten UE nach MedDRA SOC, die am häufigsten auftraten (Tabelle 4-100).

SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)

Im Folgenden werden die SUE nach MedDRA SOC, die bei > 2 % der Patienten auftraten, zusammengefasst. Die weiteren SUE nach MedDRA SOC können Tabelle 4-101 entnommen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Stratum 1: 0,5 %; Stratum 2: 2,4 %), Herzerkrankungen (Stratum 1: 2,3 %; Stratum 2: 8,3 %), Gefäßerkrankungen (Stratum 1: 2,3 %; Stratum 2: 0,0 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Stratum 1: 1,4 %; Stratum 2: 6,0 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Stratum 1: 2,3 %; Stratum 2: 4,8 %) waren die häufigsten SUE nach SOC (Tabelle 4-101).

Effektmodifikation in Subgruppen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Es erfolgte keine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere, da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde. Die Stratifizierung spiegelt die Schweregrade wider, weshalb diese als adäquat für die Betrachtung des Schweregrads angesehen werden. Aus diesem Grund kann auf die jeweiligen Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte verwiesen werden (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten für die a priori definierten Subgruppen der beschriebenen Endpunkte diente ausschließlich der transparenten Darlegung und kann nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes genutzt werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung konnten bei der Studienregistersuche und bibliographischen Literaturrecherche keine Studien eingeschlossen werden. Aus diesem Grund wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer die pivotalen Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN im vorliegenden Dokument als bestverfügbare Evidenz dargestellt.

Studie OPAL-HK

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer für erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie wurde eine direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte klinische Studie (Evidenzstufe Ib) herangezogen. Die herangezogene Studie wurde anhand des CONSORT Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitt 4.2.4 und Abschnitt 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente (9-11, 48, 56-58) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Studienqualität und Evidenzstufe

Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice (47). Es handelt sich somit um eine hochwertige Studie, die zudem von ausreichender Größe und daher grundsätzlich geeignet ist, Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zu liefern. Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Stufe der Bewertung zugrundeliegenden Evidenz ist 1b (3).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie OPAL-HK als hoch bewertet. Die Prüfärzte konnten aufgrund der Notwendigkeit der Überwachung des sK und der mit dem sK-Wert verbundenen nötigen Anpassungen der Patiromer- und RAASi-Dosis – systemimmanent – nicht verblindet werden. Allerdings waren sowohl die Patienten als auch das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatten keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Validität der Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen. Zur Nutzendimension der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* wurden keine Endpunkte in der Studie OPAL-HK erhoben. Es ist davon auszugehen, dass der Wegfall täglicher Blutabnahmen zur Laborkontrolle, die bei Therapie mit CPS (6) oder SPS (7) unabdingbar sind, einen Zugewinn an Lebensqualität darstellt.

Die Mortalität wurde in der Studie OPAL-HK nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit dargestellt. In der Studie OPAL-HK wurde insgesamt ein Todesfall dokumentiert.

Die Endpunkte, die sK-basiert sind und die Modifikation der RAASi-Therapie betreffen, wurden zur Beurteilung der Morbidität und Mortalität herangezogen. Der sK-Wert an sich und die Modifikation der RAASi-Therapie sind Surrogate für Mortalität, welches ausführlich in Abschnitt 4.5.4 dargelegt wird. Da die Studie OPAL-HK ausschließlich die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer untersucht hat und die Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt erhoben wurde, wurden die Surrogatendpunkte unter Morbidität dargestellt. Die Todesfälle werden im Rahmen der SUE berichtet und in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 dargelegt.

Die Blutabnahme zur Erhebung des sK wurde durch medizinisches Personal standardisiert vorgenommen. Das medizinische Personal war bezüglich der Studienmedikation verblindet. Der sK ist ein Laborparameter, der objektiv erfasst werden kann und klinisch relevant ist, zur Diagnose einer Hyperkaliämie und dessen Schwere. Die Modifikation der RAASi-Therapie erfolgte in der Studie (sowie in der klinischen Praxis) in Abhängigkeit vom sK-Wert und war a priori klar in Form von Titrationsalgorithmen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18) definiert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, die den beiden Endpunktkategorien zu zuordnen sind, wurde als niedrig eingestuft. Formale Validierungsstudien für diese Endpunkte existieren nicht. Jedoch gilt der Zusammenhang zwischen einem erhöhten sK, einer submaximalen RAASi-Dosierung und einer erhöhten Morbiditäts- oder Mortalitätsrate in der Fachliteratur als belegt (17-19, 22, 25, 28-31).

Der patientenrelevante Endpunkt Sicherheit wurde unverblindet erhoben, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wurde. Die Kriterien für UE und deren Klassifizierung waren a priori definiert und erfolgten nach MedDRA SOC und Preferred Term bzw. SMQ. Die Kodierung der UE wurde demnach nach internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 12.0) erfasst. Die Auswertung der UE wurde gemäß international üblichen Standards durchgeführt. Die Erfassung erfolgte nach den Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation, was ebenfalls internationalen Standards entspricht und als validiert anzusehen ist (47).

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf (klinisch) patientenrelevanten Endpunkten, wobei die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte als valide anzusehen sind (Abschnitt 4.2.5.2).

AMETHYST-DN

Die pivotale, multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN wird aufgrund ihres nicht vergleichenden Studiendesigns ergänzend zur OPAL-HK zur Beurteilung des Zusatznutzens von Patiromer herangezogen, da diese Langzeitdaten (52 Wochen) zu Patiromer zur Verfügung stellt. Die herangezogene Studie wurde anhand des CONSORT Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente (49, 50, 52, 62, 67) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Studienqualität und Evidenzstufe

Die Methodik der Studien entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice. Es handelt sich somit um eine hochwertige Studie von ausreichender Größe. Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen. Die Stufe der Bewertung zugrundeliegenden Evidenz ist IV (3).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AMETHYST-DN als niedrig bewertet. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch handelt es sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichstherapie, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht durchführbar aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten war. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis auf Basis des sK anpassen. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt (Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12). Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Validität der Endpunkte

Zur Unterstützung der Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen. Zur Nutzendimension der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* wurden keine Endpunkte in der Studie AMETHYST-DN erhoben.

Die Mortalität wurde in der Studie AMETHYST-DN nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Die Ergebnisse wurden unter Sicherheit dargestellt.

Der sK stellt einen Laborparameter, der objektiv erfasst werden kann und klinisch relevant ist, zur Diagnose einer Hyperkaliämie und dessen Schwere dar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es lagen keinerlei sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial der sK-basierten Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Formale Validierungsstudien für diese Endpunkte existieren nicht. Jedoch gilt der Zusammenhang zwischen einem erhöhten sK und einer erhöhten Mortalitätsrate als belegt (17-19, 22, 25, 28-31).

Der patientenrelevante Endpunkt Sicherheit wurde unverblindet erhoben, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wurde. Die Kriterien für UE und deren Klassifizierung waren a priori definiert und erfolgten nach SMQ Narrow Term und Preferred Terms bzw. Standardized MedDRA Query. Die Kodierung der UE wurde demnach nach internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 12.0) erfasst. Die Auswertung der UE wurde gemäß international üblichen Standards durchgeführt. Die Erfassung erfolgte nach Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation, was ebenfalls internationalen Standards entspricht und als validiert anzusehen ist (47).

Die Ergebnisse der zur Unterstützung der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Studie AMETHYST-DN basiert auf (klinisch) patientenrelevanten Endpunkten, wobei die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte als valide anzusehen sind (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer (Veltassa®) für erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie erfolgte gemäß § 5 Abs. 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz (3). Es wird die pivotale Studie OPAL-HK für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer im Anwendungsgebiet herangezogen. Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. Die pivotale Studie OPAL-HK ist eine randomisierte, einfach verblindete, aktiv kontrollierte Studie (RCT), während es sich bei der pivotalen Studie AMETHYST-DN um eine randomisierte, offene Dosisfindungsstudie handelt (weitere Untersuchungen).

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit.* In beiden Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der Mortalität zugeordnet werden können.

Die Morbidität wurde in der Studie **OPAL-HK** anhand der Endpunkte:

- Veränderung des Baseline sK:
  - zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
  - oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie
- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie
- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie:
  - die jegliche RAASi-Dosis einnahmen
  - die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

und die Nutzendimension *Sicherheit* anhand der Endpunkte:

- Sicherheit
  - Zusammenfassung aller UE:
    - UE
    - UE, die zum Therapieabbruch führten
    - Therapie-bedingte UE
    - Schwere UE
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - SUE, die zum Tod führten

- UE von besonderem Interesse:
  - Renale Ereignisse
  - Akutes Nierenversagen
  - Allergische Reaktionen
  - Hypersensitivität
  - Gastrointestinale Ereignisse
  - Kardiale Ereignisse
  - Veränderungen des Blutdrucks
- UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
- Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
- SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term
- UE von besonderem Interesse:
  - Renale Ereignisse nach MedDRA SMQ und Preferred Term
  - Gastrointestinale Ereignisse nach MedDRA SMQ und Preferred Term
  - Kardiale Ereignisse nach MedDRA SMQ und Preferred Term
  - Veränderungen des Blutdrucks nach MedDRA SMQ und Preferred Term

operationalisiert.

Die Morbidität wurde in der Studie **AMETHYST-DN** anhand der Endpunkte:

- Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten

und die Nutzendimension *Sicherheit* anhand der Endpunkte:

- Sicherheit
  - Zusammenfassung aller UE
    - UE
    - SUE
    - SUE, die zum Tod führten
    - UE, die zum Therapieabbruch führten
    - Therapie-bedingte UE
    - UE von besonderem Interesse:
      - Renale Ereignisse
      - Kardiovaskuläre Ereignisse
      - Allergische Reaktionen
      - Gastrointestinale Ereignisse
      - UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten
      - Klinisch signifikante UE des Blutdrucks
  - UE nach MedDRA SMQ
  - Therapie-bedingte UE nach MedDRA SOC und Preferred Term
  - UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC und Preferred Term
  - SUE nach MedDRA SOC und Preferred Term
  - UE von besonderem Interesse nach MedDRA SMQ Narrow Term

operationalisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studie OPAL-HK

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie OPAL-HK und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität	
Patiromer (N = 55)[a] vs. Placebo+zVT[b] (N = 52)[a]	
Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)	
Hauptanalyse (ITT-Population) N‘: 53 vs. 51 Baseline MW (STD): 4,52 (0,438) vs. 4,45 (0,347) Woche 4 MW (STD): 4,59 (0,498) vs. 5,16 (0,630) Veränderung zur Baseline MW (STD): 0,07 (0,631) vs. 0,70 (0,560) LSM-Differenz (SE): -0,64 (0,118); p-Wert (95 %-KI): < 0,0001 (-0,87; -0,40)	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l[c]	
N‘: 22 vs. 47 Häufigkeit: 40,0 % vs. 90,4 % RR (95 %-KI): 0,44 (0,32; 0,62); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l[c]	
N‘: 8 vs. 30 Häufigkeit: 14,5 % vs. 57,7 % RR (95 %-KI): 0,25 (0,13; 0,50); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 8 Tage HR (95 %-KI): 0,27 (0,16; 0,45); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 43 Tage HR (95 %-KI): 0,19 (0,09; 0,42); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie[d]	
Mediane Zeit: n. e. vs. 35 Tage HR (95 %-KI): 0,18 (0,09; 0,33); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie[c]	
N‘: 9 vs. 32 Häufigkeit: 16,4 % vs. 61,5 % RR (95 %-KI): 0,27 (0,14; 0,50); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie[d]	
N‘: 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 43 Tage HR (95 %-KI): 0,07 (0,02; 0,23); p < 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen[e]	
N‘: 43 vs. 19 Häufigkeit: 78,2 % vs. 36,5 % RR (95 %-KI): 2,14 (1,46; 3,14); p = 0,0001	Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen[e]	
N‘: 14 vs. 6 Häufigkeit: 25,5 % vs. 11,5 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,92; 5,32); p = 0,0774	Nicht quantifizierbar
Sicherheit[c]	
Patiromer (N = 55)[f] vs. Placebo+zVT[b] (N = 52)[f]	
Jegliches UE	
Häufigkeit: 47,3 % vs. 46,2 % RR (95 %-KI): 1,02 (0,68; 1,54); p = 0,9077	Kein größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681	Kein größerer Schaden
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten	
Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681	Kein größerer Schaden
Therapie-bedingte UE	
Häufigkeit: 7,3 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,36; 9,89); p = 0,4504	Kein größerer Schaden
Schwere UE	
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
SUE	
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486 SUE, das zum Tod führte Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
UE von besonderem Interesse	
Renale Ereignisse Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984	Kein größerer Schaden

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Ausmaß des Zusatznutzens
Allergische Reaktionen Häufigkeit: 0 % vs. 0 % RR (95 %-KI): n. b. (n. b.); p = n. b. Gastrointestinale Ereignisse Häufigkeit: 12,7 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241 Kardiale Ereignisse Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,2; 4,48); p = 0,9436 Veränderungen des Blutdrucks Häufigkeit: 0,0 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,14 (0,01; 2,56); p = 0,1113	
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit: 12,7 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,60; 8,08); p = 0,2323 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufigkeit: 7,3 % vs. 11,5 % RR (95 %-KI): 0,63 (0,19; 2,11); p = 0,4536 Herzerkrankungen Häufigkeit: 7,3 % vs. 7,7 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,25; 3,59); p = 0,9343 Untersuchungen Häufigkeit: 5,5 % vs. 7,7 % RR (95 %-KI): 0,71 (0,17; 3,02); p = 0,6417 Erkrankungen des Nervensystems Häufigkeit: 3,6 % vs. 9,6 % RR (95 %-KI): 0,38 (0,08; 1,86); p = 0,2323 Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436 Gefäßerkrankungen Häufigkeit: 1,8 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,03; 2,93); p = 0,3104 Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufigkeit: 3,6 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 4,73 (0,23; 96,30); p = 0,4957 Psychiatrische Erkrankungen Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681	Kein größerer Schaden

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufigkeit: 1,8 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 2,84 (0,12; 68,17); p > 0,9999 Augenerkrankungen Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Tabelle 4-53.	
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit: 5,5 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 6,63 (0,35; 125,23); p = 0,2435 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681 Augenerkrankungen Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860 Erkrankungen des Nervensystems Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Tabelle 4-54.	
Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)	
Chronische Nierenkrankheit Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984	Kein größerer Schaden
Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)	
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände Häufigkeit: 12,7 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Tabelle 4-56.	
Kardiale Ereignisse (nach SMQ und MedDRA Preferred Term ≥ 3 %)	
Kardiale Arrhythmien Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Tabelle 4-57.	

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term ≥ 3 %)	
Hypertonie Häufigkeit: 0,0 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 0,19 (0,01; 3,85); p = 0,2338 Hypotonie Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Tabelle 4-58.	
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486	Kein größerer Schaden
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Tabelle 4-59.	
a: Analyse-Set: ITT-Population. b: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie. c: RR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. d: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. e: RR > 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. f: Analyse-Set: Safety-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Effektmodifikation in Subgruppen – OPAL-HK

In den Interaktionstests (Tabelle 4-60, Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63, Tabelle 4-64, Tabelle 4-65) lagen für die Subgruppe Region für den Endpunkt *Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l*) (Tabelle 4-66) sowie für die Subgruppen Geschlecht und Alter für den Endpunkt *Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie* (Tabelle 4-67) Belege für eine Interaktion vor. Für den Endpunkt Sicherheit lagen bei keiner Subgruppe Belege für eine Interaktion vor. Insgesamt wird in keiner der Subgruppen von einer relevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen. Die Effekte waren gleichgerichtet und entsprachen der Effektrichtung in der ITT-Population.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie AMETHYST-DN

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN

Endpunkt	**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**			
Morbidität				
	n	**Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 180)[a] MW (STD)**	**n**	**Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l) (N = 66)[a] MW (STD)**
Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l				
Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l	178	256,5 (78,17)	66	245,0 (75,76)
Standardisierte Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereichs 3,8 bis 5,0 mmol/l		0,90 (0,133)		0,88 (0,136)
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten				
	143	Baseline (T0): 5,13 (0,248) Woche 52: 4,64 (0,396) Differenz zur Baseline: -0,49 (0,441)	49	Baseline (T0): 5,63 (0,285) Woche 52: 4,59 (0,413) Differenz zur Baseline: -1,03 (0,480)
Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten				
	n	**Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 222)[b] Häufigkeit (%)**	**n**	**Stratum 2 (sK > 5,5 - < 6,0 mmol/l) (N = 84)[b] Häufigkeit (%)**
	222	1,4	84	4,8
Sicherheit				
	Stratum 1 (sK > 5,0 - 5,5 mmol/l) (N = 220)[c] Häufigkeit (%)		**Stratum 2 (sK > 5,5 -< 6,0 mmol/l) (N = 84)[c] Häufigkeit (%)**	
Jegliches UE	66,4		77,4	
SUE	13,2		17,9	
UE, die zum Tod führten	4,1		7,1	
UE, die zum Therapieabbruch führten	9,1		9,5	
Therapie-bedingte UE	17,3		26,2	

Endpunkt		**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**	
UE von besonderem Interesse	Renale Ereignisse	7,3	19,0
	Kardiovaskuläre Ereignisse	15,0	15,5
	Allergische Reaktionen	1,4	0,0
	Gastrointestinale Ereignisse	16,4	21,4
	UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten	46,8	54,8
	Klinisch signifikante UE des Blutdrucks	10,0	14,3
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)[d]	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17,7	23,8
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15,5	28,6
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16,8	21,4
	Herzerkrankungen	15,0	17,9
	Gefäßerkrankungen	10,5	15,5
	Erkrankungen der Niere und Harnwege	7,3	19,0
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10,5	9,5
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term ≥ 3 %)[d]	Chronische Nierenerkrankung	6,8	17,9
	Herzrhythmus-störungen	11,4	7,1
	Hypertonie	7,3	11,9
	Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	15,0	21,4
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)[e]	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,8	4,8
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,4	3,6

Endpunkt		**Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte**	
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)[d]	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9,5	13,1
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7,3	14,3
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)[f]	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5	2,4
	Herzerkrankungen	2,3	8,3
	Gefäßerkrankungen	2,3	0,0
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,4	6,0
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,3	4,8

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind.
b: Analyse Set: alle randomisierten Studienteilnehmer.
c: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
d: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 10 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term Abschnitt 4.3.2.3.3.5
e: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 3 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5.
f: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 2 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Effektmodifikation in Subgruppen – AMETHYST-DN

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Es erfolgte keine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere, da die Studienpopulation bereits nach Krankheitsschwere (Stratum 1: sK > 5,0-5,5 mmol/l und Stratum 2: sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) stratifiziert wurde. Aus diesem Grund kann auf die jeweiligen Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte verwiesen werden (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten für die a priori definierten Subgruppen der beschriebenen Endpunkte diente ausschließlich der transparenten Darlegung und kann nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes genutzt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN

In der Studie OPAL-HK konnte gezeigt werden, dass Patiromer bei der Behandlung der Hyperkaliämie und Aufrechterhaltung eines stabilen sK-Wertes überzeugende Resultate vorweist. In derselben Studie (Part B) wurde gezeigt, dass bei Fortführung der Patiromer-Therapie eine Stabilisierung der sK-Werte eintrat, wohingegen bei Beendigung der Patiromer-Therapie ein Wiederauftreten der Hyperkaliämie zu beobachten war. Die mittlere Erhöhung des sK bis Woche vier von Part B war in der Placebo+zVT-Gruppe signifikant höher als in der Patiromer-Gruppe (LSM-Differenz (SE): -0,64 (0,118); 95 %-KI: -0,87; -0,40; $p < 0,0001$). Eine wiederkehrende Hyperkaliämie erfolgte in der Placebo+zVT-Gruppe bis Woche acht bei 61,5 %, während dies lediglich bei 16,4 % der Patienten unter Behandlung mit Patiromer berichtet wurde. Bei Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe trat signifikant schneller eine wiederkehrende Hyperkaliämie auf. Bis Woche acht wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer wiederkehrenden Hyperkaliämie nicht erreicht, wohingegen die mediane Zeit in der Placebo+zVT-Gruppe 35 Tage betrug (Tabelle 4-111). Die Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN unterstützen die Resultate der Studie OPAL-HK (Tabelle 4-112). Über einen Zeitraum von 52 Wochen konnte der sK-Wert im Normbereich gehalten werden (Tabelle 4-90).

Die Beibehaltung der RAASi-Therapie ist für die Reduktion der Morbidität von entscheidender Bedeutung. In der Studie OPAL-HK konnte die RAASi-Therapie bei signifikant mehr Patienten, die mit Patiromer behandelt wurden, aufrechterhalten werden. 78,2 % der Patienten im Patiromer-Arm nahmen bis Woche acht jegliche RAASi-Dosis ein, während dies bei 36,5 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm zutraf (Tabelle 4-111).

In beiden referierten Studien sind mehrere Effekte in vergleichbarer Stärke nachweisbar: (1) die Wirksamkeit in Bezug auf die aus klinischer Sicht patientenrelevanten Endpunkte, die die Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie aufgrund von Hyperkaliämie-Ereignissen betreffen (Studie OPAL-HK), (2) die sK-basierten Endpunkte, (3) die Praktikabilität der Therapie (keine tägliche Laborkontrolle erforderlich), (4) die sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Patiromer. Der letztgenannte Punkt wird im Folgenden weiter ausgeführt.

In der Studie OPAL-HK konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen zwischen der Patiromer- und Placebo+zVT-Gruppe beobachtet werden. Insgesamt traten 47,3 % UE in der Patiromer- und 46,2 % in der Placebo+zVT-Gruppe auf. Bei jeweils 1,8 % im Patiromer-Arm und 1,9 % der Patienten im Placebo+zVT-Arm führten UE zu einem Therapieabbruch oder einer Modifikation der Therapie. Therapie-bedingte UE kamen bei 7,3 % der Patienten in der Patiromer-Gruppe und bei 3,8 % der Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe vor. SUE traten bei Patienten, die mit Patiromer behandelt wurden, nicht auf im Vergleich zu 1,9 % bei Patienten in der Placebo+zVT-Gruppe. Unter Patiromer traten keine Todesfälle auf, während in der Placebo+zVT-Gruppe bei einem Patienten ein SUE zum Tod führte. Gastrointestinale (12,7 % vs. 3,8 %) und kardiale Ereignisse (5,5 % vs. 5,8 %) wurden am häufigsten beobachtet (Tabelle 4-111).

In der Studie AMETHYST-DN wurde bei 66,4 % in Stratum 1 und 77,4 % in Stratum 2 mindestens ein UE berichtet. UE, die zum Therapieabbruch führten wurden bei 9,1 % bzw. 9,5 % der Patienten beobachtet. Therapie-bedingte UE kamen bei 17,3 % der Patienten in Stratum 1 und bei 26,2 % der Patienten in Stratum 2 vor. SUE zeigten sich bei 13,2 % bzw. 17,9 %. Neun Patienten (4,1 %) in Stratum 1 und sechs Patienten (7,1 %) in Stratum 2 verstarben aufgrund von UE. Von den 15 Toten verstarben sieben durch plötzlichen Herztod und vier durch einen akuten Myokardinfarkt. Bei keinem der Verstorbenen stand der Tod im Zusammenhang mit einer Hypo- oder Hyperkaliämie. Von den elf Patienten, die aufgrund von plötzlichem Herztod oder Myokardinfarkt starben, hatten zehn Patienten Herzerkrankungen in ihrer Vorgeschichte. Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten (Stratum 1: 46,8 %; Stratum 2: 54,8 %). Renale Ereignisse zeigten sich in Stratum 1 bei 7,3 % und in Stratum 2 bei 19,0 % der Patienten, kardiovaskuläre Ereignisse bei 15,0 % bzw. 15,5 % der Patienten, gastrointestinale Ereignisse bei 16,4 % bzw. 21,4 % der Patienten und klinisch signifikante UE des Blutdrucks wurden bei 10,0 % bzw. 14,3 % der Patienten berichtet (Tabelle 4-112).

Zusammenfassung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Das Therapieziel der Behandlung der Hyperkaliämie ist die rasche Senkung des sK in den Normbereich und dessen Aufrechterhaltung im physiologisch normalen Bereich. Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

Den Patienten unter hohem Hyperkaliämie-Risiko stehen derzeit unzureichende langfristige Hyperkaliämie-Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Anpassung oder der Abbruch der RAASi-Therapie ist bei diesen Patienten oft unvermeidbar. Dies kann sich jedoch ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirken (18, 43-45) und das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko aufgrund einer suboptimalen RAASi-Therapie erhöhen (17, 19, 69). Folglich besteht in Deutschland ein therapeutischer Bedarf nach einer neuen Therapie, die sowohl eine langfristige Behandlung der Hyperkaliämie als auch eine maximal patientenindividuell dosierte RAASi-Therapie erlaubt.

Sowohl bei der systematischen bibliographischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2) als auch bei der Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3) wurden keine vergleichenden Studien, die Patiromer mit der vom G-BA benannten zVT vergleicht, mit Patiromer identifiziert. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgte gemäß § 5 Abs. 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz (3). Es wurde die pivotale Studie OPAL-HK für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer im Anwendungsgebiet herangezogen.

Die Hauptziele in der Studie OPAL-HK waren die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von Hyperkaliämie (Part A), die Evaluation des Effektes der Absetzung von Patiromer auf die sK-Kontrolle, die Bewertung, ob eine chronische Behandlung mit Patiromer eine wiederkehrende Hyperkaliämie vermeidet und die Bereitstellung von aktiv kontrollierten Sicherheitsdaten (Part B). Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. Diese Studie hatte die Hauptziele die optimale Anfangsdosis Patiromer zu bestimmen, die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer zu untersuchen und die chronische Anwendung von Patiromer zu evaluieren.

Die Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN demonstrieren, dass Patiromer durch die Fähigkeit den sK effektiv zu senken und langfristig im Normbereich aufrecht zu erhalten, eine neue Therapiealternative für die Behandlung von Patienten, die unter erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko stehen, darstellt (Tabelle 4-111 und Tabelle 4-112). Patiromer bietet außerdem als Komedikation die Möglichkeit der optimierten RAASi-Therapie, was sich günstig auf den Krankheitsverlauf von nieren- und herzinsuffizienten Patienten auswirken kann (18, 43-45) und das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko (17, 19, 69) senkt. In der Studie OPAL-HK konnte gezeigt werden, dass es keinen größeren Schaden unter einer Patiromer-Therapie gab verglichen mit Placebo+zVT (Tabelle 4-111). Die Langzeitdaten zu Patiromer aus der Studie AMETHYST-DN demonstrieren, dass eine Behandlung mit Patiromer über 52 Wochen sicher und gut verträglich ist (Tabelle 4-112).

Zusammengefasst weist Patiromer ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf. Jedoch ist auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Evidenz keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. Es wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit einer zu behandelnden Hyperkaliämie abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt gemäß § 5 Abs. 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz (3).

Im vorliegenden Dossier werden die zulassungsrelevanten Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN dargestellt.

Die pivotale Studie OPAL-HK wird für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer im vorliegenden Anwendungsgebiet dargelegt. Ergänzend zur Unterstützung der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer werden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. Die pivotale Studie OPAL-HK ist eine randomisierte, einfach verblindete, aktiv kontrollierte Studie mit einer Dauer von insgesamt zwölf Wochen (Part A und Part B), während es sich bei der pivotalen Studie AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie handelt, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer über 52 Wochen untersucht wurde. Die Studie AMETHYST-DN liefert Daten zur Langzeitbehandlung und zur Sicherheit der Therapie der Hyperkaliämie, die bislang nicht verfügbar waren und wird deshalb ergänzend herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[13] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[14] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[15] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[16] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sowohl in der Studie OPAL-HK als auch in der Studie AMETHYST-DN wurden Surrogatparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit von Patiromer herangezogen. In beiden Studien wurden Endpunkte, die den sK betreffen erhoben. Aus Sicht des G-BA ist der sK ein Surrogatparameter (Niederschrift des Beratungsgesprächs, Beratungsanforderung 2016-B-082) (2). Ferner wurden in der Studie OPAL-HK Endpunkte erhoben, die die Modifikation der RAASi-Therapie aufgreifen. Diese werden laut G-BA per se als nicht patientenrelevant erachtet (2). Sowohl Endpunkte, die den sK betreffen, als auch Endpunkte, die die Modifikation der RAASi-Therapie aufgreifen, basieren auf der Erhebung des sK-Wertes, welcher als Surrogat für Mortalität und Morbidität angesehen wird. Endpunkte, die die Modifikation der RAASi-Therapie erheben werden ebenfalls als Surrogatendpunkte für Mortalität herangezogen. Formale Validierungsstudien für diese Surrogatparameter liegen nicht vor, jedoch soll im Folgenden jeweils getrennt für die Endpunkte, die den sK betreffen und die Endpunkte, die die sK-basierte Modifikation der RAASi-Therapie betreffen, auf die Begründung der Vorlage dieser Surrogatparameter eingegangen werden.

Begründung zur Vorlage von sK-basierten Endpunkten

Die Begründung der Vorlage der sK-basierten Endpunkte bezieht sich für die Studie OPAL-HK auf folgende Endpunkte:

- Veränderung des Baseline sK:
  - zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
  - oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l
- Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l
- Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l
- Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie
- Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

und für die Studie AMETHYST-DN auf folgende Endpunkte:

- Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l
- Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten
- Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten.

Da alle der genannten Endpunkte auf der Bewertung des sK-Wertes basieren und der sK-Wert an sich ein Surrogat für Mortalität ist, wird die Begründung zur Vorlage dieses Surrogatparameters zusammengefasst.

Klinische Studien und Versorgungsforschungsstudien konnten zeigen, dass ein erhöhter sK mit kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisierung einhergeht und ein Risikofaktor für Mortalität ist (25, 28-31). Daraus ergibt sich in Klinik und Praxis die unbedingte Forderung, dass ein Patient mit erhöhtem sK eine Kalium-senkende Behandlung erhält, auch wenn noch keine Symptome bestehen. Ziel ist dabei die dauerhafte Normalisierung des sK, um eine Gefährdung des Patienten auszuschließen. Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

In der Studie von **Luo et al.** aus dem Jahr 2016 wurde berichtet, dass Hyperkaliämie mit höheren Mortalitätsraten einhergeht. Die zusammengefassten Mortalitäts-adjustieren Inzidenzraten-Verhältnisse (aIRR) waren für alle sK-Kategorien (5,0-5,4 mmol/l; 5,5 - 5,9 mmol/l und ≥ 6,0 mmol/l) statistisch signifikant höher im Vergleich zum Referenz-sK-Bereich (4,0-4,4 mmol/l) (28).

Patientenpopulation

Die Autoren untersuchten Patienten ≥ 18 Jahre, welche im Zeitraum 01.01.2009 bis 30.06.2013 einen eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 zeigten und nachfolgend oder begleitend eine sK-Messung hatten.

Intervention

Die retrospektive, beobachtende Studie hat die Intervention der Patienten nicht untersucht.

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die Studiendaten wurden aus den elektronischen Gesundheitsdaten der Health Care Partners, eine Organisation, die über eine Million Mitglieder verwaltet, erhalten. Die meisten Mitglieder waren in Kalifornien, USA lokalisiert. Aus der Datenbank konnten demographische Daten, Daten zu Komorbiditäten sowie Labor-, klinische und Vitalstatus-Daten von ambulant behandelten Patienten entnommen werden.

Methodik

Die Patienten wurden mit Beginn des Index-Datums (01.01.2009) bis zum frühesten Auftreten einer der folgenden Ereignisse untersucht: Tod, Initiierung der Dialyse, Nierentransplantation, Verlust der Nachverfolgung oder Ende der Studie (30.06.2013). In der primären Analyse wurden sK-Werte und Kovariaten zeitgleich aktualisiert mit nachfolgenden sK-Messungen., Die Analyse der sK-Werte war Kovariaten-adjustiert. Die sK- und eGFR-Werte, die aus den elektronischen Gesundheitsdaten der Health Care Partners entnommen wurden, stammten ausschließlich aus der ambulanten Praxis. Die analysierten Outcomes waren Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierungen, schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Abbruch der RAASi-Therapie. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden definiert als eine Kombination aus Arhythmien, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Verschlechterung der Herzinsuffizienz.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Innerhalb der eGFR-Strata konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem sK und Mortalität beobachtet werden. Für das Stratum eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 war die adjustierte Mortalitätsrate signifikant höher für sK-Werte ≥ 6,0 mmol/l im Vergleich zum Referenz-sK-Bereich von 4,5-4,9 mmol/l (Omnibus-Test: p < 0,001). Für die eGFR-Strata 30 - 39 ml/min/1,73 m^2 und 50-59 ml/min/1,73 m^2 war die adjustierte Mortalitätsrate für den sK-Wert ≥ 6,0 mmol/l signifikant höher bezogen auf den Referenz-sK-Bereich (Omnibus p = 0,04 bzw. p < 0,001). Für das Stratum eGFR 40-49 ml/min/1,73 m^2 wurde ein signifikanter Unterschied zum Referenz-sK-Bereich für sK < 5,5-5,9 mmol/l beobachtet (Omnibus-Test: p = 0,001). Die aIRR waren für alle sK-Kategorien (5,0-5,4 mmol/l; 5,5 - 5,9 mmol/l und ≥ 6,0 mmol/l) statistisch signifikant höher im Vergleich zum Referenz-sK-Bereich.

Innerhalb des Stratums eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 war die adjustierte Abbruchrate der RAASi-Therapie am größten für einen sK ≥ 6,0 mmol/l verglichen mit dem Referenz-sK-Bereich. Ähnliche Muster wurden in allen eGFR-Strata beobachtet (Omnibus p = 0,001).

Untersuchungen zur Robustheit

Die Daten wurden mittels ANOVA und Chi-Quadrat-Test untersucht. Durch die Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

In einer weiteren Studie von **An et al.** aus dem Jahr 2012 wird berichtet, dass die Mortalitätsrate im Krankenhaus signifikant mit schwerer Hyperkaliämie assoziiert war (29).

Patientenpopulation

Untersucht wurden hospitalisierte Patienten in Korea ≥ 19 Jahre im Zeitraum August 2007 bis Juli 2010, die mindestens ein schweres Hyperkaliämie-Ereignis hatten (sK mind. ≥ 6,5 mmol/l).

Intervention

Die retrospektive, beobachtende Studie hat die Intervention der Patienten nicht untersucht.

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die retrospektive, beobachtende Studie wurde in zwei medizinischen Zentren (Seoul National University Hospital und Seoul National University Boramae Medical Center) in Korea über einen Zeitraum von drei Jahren durchgeführt.

Methodik

Detaillierte Untersuchungen zu Hospitalisierungen, Verschreibungen und Laborwerten wurden für alle identifizierten Patienten mittels Electronic Medical Record System der involvierten Institutionen vorgenommen. Die medizinische Historie, Komorbiditäten, Medikationen, EKG-Werte und Hyperkaliämie-Behandlungen wurden aus der Datenbank extrahiert. Die Art der Einweisung und der Zeitpunkt des Auftretens der Hyperkaliämie wurden betrachtet. Zudem wurde die Zeit von der Einweisung bis zur Diagnosestellung der Hyperkaliämie untersucht. Die analysierten klinischen Outcomes waren Gesamtmortalität, Verbesserung der schweren Hyperkaliämie, Herz-Lungen-Wiederbelebung und Behandlungen auf der Intensivstation.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Hyperkaliämie-induzierende Medikamente wurden bei 23,7 % der Patienten abgesetzt. 30,7 % der Patienten mit schwerer Hyperkaliämie starben. Zudem konnte beobachtet werden, dass die Verbesserung der Hyperkaliämie die Mortalitätsrate im Krankhaus senkte (OR (95 %-KI): 0,09 (0,06-0,12); $p < 0,001$).

Untersuchungen zur Robustheit

Alle klinischen Untersuchungen wurden mit Übereinstimmung der Leitlinien der Deklaration von Helsinki 2008 durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen, während normalverteilte kontinuierliche Variablen via t-Test verglichen wurden. Die finalen Ergebnisse wurden über eine multiple logistische Regressionsanalyse als Forest-Plot dargestellt. Durch die Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Die Studie von **Goyal** und Kollegen aus dem Jahr 2012 konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten sK und einer erhöhten Mortalitätsrate bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt festgestellt werden (30).

Patientenpopulation

Es wurden 38.689 Patienten mit einem durch Biomarker bestätigten akuten Myokardinfarkt in den USA untersucht. Bei allen Patienten wurde der sK im Krankenhaus gemessen.

Intervention

Die retrospektive, beobachtende Studie hat die Intervention der Patienten nicht untersucht.

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die retrospektive Kohortenstudie untersuchte mit Hilfe der Center Health Facts Datenbank die Daten von 38.689 Patienten aus 67 Krankenhäusern der USA im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2008.

Methodik

Der durch Biomarker bestätigte Myokardinfarkt musste über den Code 410.xx der International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) diagnostiziert worden sein und die Patienten mussten mindestens eine sK-Messung im Krankenhaus gehabt haben. Die Daten der Health Facts Datenbank wurden den elektronischen Aufzeichnungen des Patienten entnommen und beinhalteten demographische Daten, Komorbiditäten, Maßnahmen, die im Krankenhaus vorgenommen wurden (dokumentiert durch ICD-9-CM Code), Labordaten, Arzneimitteldaten, Mortalität im Krankenhaus und Krankenhauscharakteristika. Der sK bei Einlieferung (Baseline) wurde als der erste gemessene sK innerhalb des Krankenhauses definiert. Der mittlere sK nach Einlieferung war der Durchschnitt aller sK-Werte nach der Einlieferung, aber vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Fokus der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem mittleren sK-Level und Outcomes, wie die Mortalität im Krankenhaus.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Der mittlere sK-Wert während der Hospitalisierung lag bei 5,9 mmol/l (SD: 5,9 mmol/l). Die Mortalitätsrate nahm mit steigendem sK-Wert zu. 24,8 % der Patienten mit einem sK von 5,0 - < 5,5 mmol/l und 61,4 % der Patienten mit einem sK von ≥ 5,5 mmol/l starben im Krankenhaus im Vergleich zu 4,8 % der Patienten, die einen sK im Referenzbereich (3,5 - < 4,0 mmol/l) hatten. Es wurde ein zweimal höheres Mortalitätsrisiko in Assoziation mit einem sK-Wert zwischen 4,5 - < 5,0 mmol/l festgestellt verglichen mit dem Referenzbereich und war noch höher bei sK-Werten > 5,0 mmol/l.

Untersuchungen zur Robustheit

Der Zusammenhang zwischen den mittleren sK-Werten und der Mortalität wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Durch diese Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Einhorn und Kollegen zeigten in Ihrer Studie aus dem Jahr 2009, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Tages nach einem Hyperkaliämie-Ereignis zu versterben, erhöht ist (25).

Patientenpopulation

Die Studienpopulation beinhaltete Veteranen mit mindestens einer Hospitalisierung in den USA im Zeitraum vom 01.10.2004 bis 30.09.2005. Zudem mussten die Patienten eine ambulante Serumkreatinin-Messung, vollständige demographische Daten und eine Klassifizierung der Niereninsuffizienz haben. Es musste mindestens eine aufgezeichnete sK-Messung während des Studien-Jahres stattgefunden haben.

Intervention

Die retrospektive, beobachtende Studie hat die RAASi-Anwendung in die Analyse miteingeschlossen.

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die Studiendaten wurden für das Finanzjahr 2005 aus dem Veterans Health Administration System entnommen.

Methodik

Die Inzidenz der Hyperkaliämie war der primäre Endpunkt. Es wurde die Mortalität innerhalb des Tages oder an dem darauffolgenden Tag des Hyperkaliämie-Ereignisses erhoben (Ein-Tages-Mortalität). Wurden innerhalb eines Tages mehrere sK-Messungen durchgeführt, wurde der höchste Wert in die Analyse einbezogen. Eine Hyperkaliämie wurde definiert als ein sK > 5,5 mmol/l. Demographische Charakteristika, Komorbiditäten (nach ICD-9-CM determiniert) und die Einnahme von RAASi wurden in die Analyse aufgenommen.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Die finale Studienpopulation hatte einen Umfang von 245.808 Patienten mit 2.103.422 sK-Aufzeichnungen. Innerhalb eines Tages nach der Blutabnahme zur sK-Messung starben 2,8 % der Patienten. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Tages nach einem Hyperkaliämie-Ereignis zu versterben ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz und moderater bis schwerer Hyperkaliämie signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten, die keine Niereninsuffizienz hatten und normokaliämisch waren ($p < 0,0001$).

Untersuchungen zur Robustheit

Es wurde das OR für die Ein-Tages-Mortalität unter Verwendung der verallgemeinerten Schätzungsgleichung berechnet. Durch diese Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Die Studie von **Juurlink et al.** aus dem Jahr 2004 fand heraus, dass sich die Hyperkaliämie-assoziierte Mortalitätsrate im Krankenhaus von 1994 bis 2001 signifikant erhöhte (31).

Patientenpopulation

Untersucht wurden Patienten ≥ 66 Jahre, die mit Spironolacton, ACEi, ARB, β-Blockern, Schleifendiuretika, entzündungshemmenden Mitteln, Thiaziden, Diuretika oder Kaliumsupplementen behandelt wurden und aufgrund einer Herzinsuffizienz in Ontario, Kanada, ins Krankenhaus eingeliefert wurden.

Intervention

Die retrospektive, beobachtende Studie analysierte Patienten, die die o. g. Medikamente einnahmen.

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Untersucht wurden die Verschreibungsaufzeichnungen des Ontario Drug Benefit Program. Die Daten zur Hospitalisierung wurden vom Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database bezogen.

Methodik

Es wurden die Raten der Verschreibung von Spironolacton und der Hospitalisierung aufgrund von Hyperkaliämie im Zeitraum von 1994 bis 2001 untersucht. Es wurden zudem die Krankenhauseinweisungen aufgrund von Hyperkaliämie (nach ICD-9 Code 276.7) und Herzinsuffizienz (ICD-9 Code 428.0) identifiziert.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in ihrer Krankheitsgeschichte, die mit ACEi behandelt wurden, stieg die Hyperkaliämie-assoziierte Mortalitätsrate im Krankenhaus von 1994 (0,3 pro 1000) bis 1999 (0,7 pro 1000) graduell an und erhöhte sich um den Faktor drei bis zum Jahr 2001 (2,0 pro 1000; $p < 0{,}0001$).

Untersuchungen zur Robustheit

Durch die Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Zusammenfassend auf Basis der präsentierten Studien ist ein erhöhter sK als klinisch patientenrelevant einzustufen, da dieser mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.

Begründung zur Vorlage von RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkten

Die Begründung der Vorlage der RAASi-Modifikation-assoziierten Endpunkte bezieht sich für die Studie OPAL-HK auf folgende Endpunkte:

- Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie
- Anteil Patienten mit RAASi-Therapie:
    - die jegliche RAASi-Dosis einnahmen
    - die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen.

Da alle der genannten Endpunkte auf die RAASi-Modifikation zur Kontrolle eines erhöhten sK-Wertes basieren, wird die Begründung zur Vorlage dieser Endpunkte als Surrogat für Mortalität zusammengefasst.

Studien konnten zeigen, dass eine optimierte RAASi-Therapie bei herz- und niereninsuffizienten Patienten mit einer Mortalitätssenkung verbunden ist (17, 18 , 19, 22).

Die Studie von **Epstein et al.** aus dem Jahr 2015 berichtet von einer Mortalitätssenkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz, welche eine maximale RAASi-Dosis einnahmen im Vergleich zu Patienten, die RAASi absetzen mussten (18).

Patientenpopulation

Es wurden Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren in den USA untersucht, welche im Zeitraum 2007-2012 mindestens zwei sK-Messungen hatten. Die Patienten mussten mindestens eine RAASi-Verschreibung im ambulanten Bereich gehabt haben. Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium, im Stadium fünf sowie mit akuter Nierenverletzung wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Intervention

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten untersucht, die mindestens eine RAASi-Therapie verschrieben bekommen haben. RAASi beinhaltete ACEi, ARB, Renin-Inhibitoren (Ri) und selektive Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA).

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die Patientendaten wurden aus den medizinischen Aufzeichnungen von Humedica entnommen, welche eine große Datenbank für elektronische Gesundheitsdaten in den USA ist.

Methodik

Insgesamt konnten 1,7 Mio. Patienten aus der Datenbank extrahiert werden, die die Einschlusskriterien der zu untersuchenden Population trafen. Es mussten Daten über zwölf Monate vor dem Indexdatum (01.07.2009) vorliegen und mindestens eine RAASi-Verschreibung in der ambulanten Versorgung erfolgt sein. Es wurden die Unterschiede der klinischen Outcomes zwischen Patienten mit submaximaler oder abgebrochener RAASi-Therapie mit Patienten unter maximaler RAASi-Behandlung verglichen. Untersucht wurde eine Kombination aus UE und Mortalität sowie Mortalität alleine. Die Endpunkte wurden vom 01.07.2009 bis zur letzten Interaktion des Patienten oder bis zum 31.12.2012 erhoben.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Insgesamt erfüllten 205.108 Patienten die Studienkriterien. Von diesen Patienten hatten 32,8 % ein oder mehrere Hyperkaliämie-Ereignisse. Nach Ausschluss der Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium, in Stadium fünf und mit einer akuten Nierenverletzung, wurden 195.327 Patienten in die Outcome-Analyse einbezogen. In 19-26 % der Fälle wurde eine maximale RAASi-Dosis verschrieben. Über die Hälfte der Patienten (58-65 %) erhielt eine submaximale RAASi-Dosis und 14-16 % der Patienten beendeten die RAASi-Therapie.

Es wurden insgesamt 218.813 Hyperkaliämie-Ereignisse bei 66.862 Patienten beobachtet. Fast die Hälfte der Patienten (47 %) erfuhren infolge einer moderaten bis schweren Hyperkaliämie eine RAASi-Dosisanpassung von einer maximalen zu einer submaximalen Dosis oder zum Abbruch der RAASi-Therapie und 38 % infolge einer milden Hyperkaliämie. Über 50 % der Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium drei oder vier, die die RAASi-Therapie abbrachen hatten ein UE oder starben, verglichen mit 47,4 % der Patienten mit submaximaler RAASi-Dosis und 42,6 % der Patienten mit maximaler RAASi-Dosis ($p < 0,05$). Über 60 % der Patienten mit Herzinsuffizienz, die die RAASi-Therapie abbrachen hatten ein UE oder starben verglichen mit 52,3 % der Patienten mit submaximaler RAASi-Dosis und 44,3 % der Patienten mit maximaler RAASi-Dosis ($p < 0,05$).

Die Mortalität bei Patienten, die mit einer submaximalen RAASi-Dosis behandelt wurden oder die RAASi-Therapie abbrachen, war zweimal so hoch verglichen mit Patienten auf maximaler RAASi-Dosis, unabhängig vom Komorbiditätsstatus. Die Mortalitätsrate bei nieren-insuffizienten Patienten (Stadium drei und vier) auf maximaler RAASi-Dosis lag bei 9,8 %, während 20,3 % und 22,4 % der Patienten mit submaximaler RAASi-Dosis bzw. Abbruch der RAASi-Therapie verstarben. 13,7 % der herzinsuffizienten Patienten auf maximaler RAASi-Dosis verstarben im Vergleich zu 27,7 % auf submaximaler RAASi-Dosis und 30,1 % mit abgebrochener RAASi-Therapie.

Untersuchungen zur Robustheit

Mittels Chi-Quadrat-Test wurden die Unterschiede der Outcomes zwischen den RAASi-Dosisgruppen analysiert. Durch diese Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Die Studie um den Autor **van Vark et al.** von 2012 konnte zeigen, dass die Gesamtmortalität bei Patienten, welche mit RAASi behandelt wurden, um 5 % reduziert ist und die kardiovaskuläre Mortalität um 7 % reduziert ist im Vergleich zu Patienten, die Placebo, eine aktive Kontrolle oder übliche Behandlungen erhielten (19).

Patientenpopulation

Untersucht wurden 158.998 Patienten mit Hypertonie aus verschiedenen Studien, die mit blutdrucksenkenden Pharmaka (ACEi und ARB) behandelt wurden.

Intervention

Die Metaanalyse beinhaltet 20 Studien, welche ACEi (n = 13) und ARB (n = 7) als Intervention untersuchten und zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.03.2011 in englischer Sprache veröffentlicht wurden.

Kontrolle

Verglichen wurde die Gabe von ACE oder ARB mit einer aktiven Behandlung oder Kontroll-Behandlungen (Placebo, aktive Kontrollen oder übliche Behandlungen).

Datenherkunft

Alle Daten beruhen auf Studien, die durch eine systematische Literaturrecherche in OVID® MEDLINE und (ADIS) ISI Web of Science identifiziert wurden. Außerdem wurden Referenzen von jährlichen Treffen der American Heart Association, dem American College of Cardiology, der European Society of Cardiology, der American Society of Hypertension, der European Society of Hypertension und des Council for High Blood Pressure Research verwendet.

Methodik

Die Schlagwörter, nach denen gesucht wurde beinhalteten u. a. “antihypertensive agents”, “angiotensin-converting enzyme inhibitors”, “angiotensin II Type 1 receptor blockers”, “hypertension” und “mortality”. Es wurden nur die Hauptstudien und keine post-hoc oder Subgruppenanalysen eingeschlossen. Zudem wurden Studien ausgeschlossen, in denen Patienten aufgrund von spezifischen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, akuter Schlaganfall, Hämodialyse) ausgewählt wurden. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden die Inzidenzrate der Mortalität sowie das RR berechnet.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Insgesamt wurden 20 randomisierte kontrollierte Studien für die Analyse herangezogen. Durchschnittlich hatten 91 % der Patienten eine Hypertonie. Eine RAASi-Behandlung war mit einer statistisch signifikanten 5 %-igen Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert (HR (95-KI): 0,95 (0,91-1,0); p = 0,032). Die kardiovaskuläre Mortalität war signifikant um 7 % reduziert (HR (95 %-KI): 0,93 (0,88-0,99); p = 0,018).

Untersuchungen zur Robustheit

Es wurden anerkannte statistische Methoden zur Datenanalyse verwendet, deshalb können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Die Studie von **Epstein et al.** aus dem Jahr 2016 berichtet von einer Mortalitätssenkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz, welche eine maximale RAASi-Dosis einnahmen im Vergleich zu Patienten, die eine submaximale RAASi-Dosis erhalten haben (17).

Patientenpopulation

Es wurden Patienten untersucht, welche im Zeitraum 2007 bis 2012 mindestens zwei sK-Messungen in den USA hatten. Die Patienten mussten mindestens eine RAASi-Verschreibung im ambulanten Bereich vor dem Index Datum (01.07.2009) gehabt haben. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, mit Daten von weniger als zwölf Monaten vor dem Indexdatum oder weniger als 90 Tagen nach dem Indexdatum sowie Patienten, die eine höhere RAASi-Dosis als die maximal empfohlene Dosis erhalten haben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Intervention

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten untersucht, die mindestens eine RAASi-Therapie verschrieben bekommen haben.

Kontrolle

Als Kontrollen wurden Patienten mit einer submaximalen Dosis oder mit einer Therapieunterbrechung definiert.

Datenherkunft

Es wurden 1,7 Mio. Datensätze von 2007 bis 2012 von Patienten aus der Datenbank von Humedica ausgewertet.

Methodik

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen RAASi-Dosierungen und klinischen Outcomes. Zudem wurde untersucht inwieweit Hyperkaliämie die RAASi-Anwendung beeinflusst. Als Endpunkt wurde entweder das Auftreten eines UE oder der Tod sowie das alleinige Auftreten des Todes definiert. Hyperkaliämie wurde definiert als ein sK zwischen 5,1 und 10 mmol/l.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Patienten mit der maximalen RAASi-Dosis hatten weniger UE oder eine niedrigere Mortalitätsrate als Patienten mit einer submaximalen Dosis oder nach Abbruch der RAASi-Therapie ($p < 0,0001$). Die Herzinsuffizienz-Kohorte, die mit der maximalen RAASi-Therapie behandelt wurde, zeigte eine signifikant niedrigere UE- und Mortalitätsrate im Vergleich zu den Patienten, die mit submaximaler Dosis behandelt wurden (31,6 % vs. 35,7 %; $p = 0,0103$). Die UE- und Mortalitätsraten waren für maximale RAASi-Dosierungen im Vergleich zum RAASi-Abbruch für Patienten mit Niereninsuffizienz (Stadium drei und vier; 34,7 % vs. 42,3 %), Herzinsuffizienz (31,6 % vs. 42,3 %) und Diabetes (20,6 % vs. 26,9 %) signifikant niedriger ($p < 0,0001$ für alle paarweisen Vergleiche).

Eine Hyperkaliämie hatten 18 % der Studienpopulation. Davon hatten 41 % auf die Hyperkaliämie folgend eine RAASi-Dosisanpassung.

Untersuchungen zur Robustheit

Mittels Chi-Quadrat-Test wurden kategoriale Variablen miteinander verglichen. Paarweise Vergleiche zwischen den RAASi-Dosisgruppen wurden mittels ANOVA durchgeführt und durch die Bonferroni Korrektur nach Holm adjustiert. Durch diese Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Hao und Kollegen konnten in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 zeigen, dass die Behandlung mit ACEi/ARB die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Bluthockdruck und Diabetes mellitus Typ 2 signifikant senkt (22).

Patientenpopulation

In der Meta-Analyse wurden Studien mit Patienten mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.

Intervention

Die Studien mussten ACEi oder ARB als aktive Behandlung beinhalten.

Kontrolle

Als Kontrolle dienten Placebo, Änderung des Lebensstils und aktive antihypertensive Behandlungen (andere als ACEi und ARB).

Datenherkunft

Die systematische Literaturrecherche wurde in Pubmed und Embase im Januar 2014 durchgeführt.

Methodik

Gesucht wurde nach relevanten Studien mit Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit Bluthochdruck. Es wurden die folgenden Schlagworte für die Suche verwendet: „mortality, CV diseases, myocardial infarction and stroke“; „hypertension and diabetes“; angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers“; „RCTs“. Die untersuchten Endpunkte waren Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, myokardiale Infarkte und Schlaganfall.

Entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methodik)

Die Behandlung mit RAASi erreichte eine 17 %-ige signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität verglichen mit den Kontroll-Therapien (HR (95 %-KI): 0,83 (0,72-0,96); p = 0,012). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit ACEi/ARB mit einer statistisch signifikanten 10 %-igen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert war verglichen mit den Kontroll-Therapien (HR (95 %-KI): 0,99 (0,82-0,98); p = 0,019).

Untersuchungen zur Robustheit

Mittels Fixed-Effect-Model oder Random-Effect-Model wurden die kombinierten Risikoschätzer berechnet. Durch die Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust angesehen werden.

Zusammenfassend ist eine Verschreibung der patientenindividuell maximalen RAASi-Dosis als klinisch patientenrelevant einzustufen, da diese mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	**Quellen**
OPAL-HK (RLY5016-301; NCT01810939; EudraCT 2012-001956-20; EUCTR2012-001956-20-HU)	Studienprotokoll (58) Studienbericht (9) Statistischer Analyseplan (48) Registerbericht (53-55) Publikation: Weir et al., 2015 (56, 57)
AMETHYST-DN (RLY5016-205; NCT01371747; EudraCT 2011-000165-12; EUCTR2011-000165-12-HU)	Studienprotokoll (62) Studienbericht (49) Statistischer Analyseplan (52) Registerbericht (63-66) Publikation: Bakris et al., 2015 (67)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa® (Stand: 07/2017). 2017.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-082). Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. 2016.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 11/2017). 2017.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.

5. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety. 1995.

6. TEVA GmbH. Fachinformation CPS Pulver (Stand: 07/2015). 2015.

7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Resonium® A (Stand: 09/2013). 2013.

8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter. 2009.

9. Relypsa Inc. Clinical Study Report: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (RLY5016-301 (OPAL-HK)). 2014.

10. Relypsa Inc. End of-Text Tables and Figures: Clinical Study Report: RLY5016-301 (OPAL-HK). 2014.

11. Relypsa Inc. Post-hoc analyses OPAL-HK (RLY5016-301). 2017.

12. Gross P, Passauer J. Störungen des Kaliumhaushaltes. Internist (Berl). 1998;39(8):810-814.

13. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF, Jr. Hyperkalemia. American family physician. 2006;73(2):283-290.

14. Hoskote SS, Joshi SR, Ghosh AK. Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management. The Journal of the Association of Physicians of India. 2008;56:685-693.

15. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011;26(3):377-384.

16. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. The American journal of emergency medicine. 2000;18(6):721-729.

17. Epstein M, Alvarez PJ, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Brenner MS, et al. Evaluation of clinical outcomes and costs based on prescribed dose level of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care. 2016;22(11 Suppl):s311-s324.

18. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care. 2015;21(11 Suppl):S212-220.

19. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J. 2012;33(16):2088-2097.

20. Kovesdy CP. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. Am J Med. 2015;128(12):1281-1287.

21. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):650-658.

22. Hao G, Wang Z, Guo R, Chen Z, Wang X, Zhang L, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. BMC cardiovascular disorders. 2014;14:148.

23. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. British journal of pharmacology. 2010;160(6):1273-1292.

24. Schmitt R. Hyperkaliamie: Was dürfen wir von den neuen Kaliumsenkern erwarten? Internist (Berl). 2015;56(7):779-783.

25. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-1162.

26. Franz T, Gross P. Neue Aspekte der Hyperkaliämie. Intensivmed. 1999;36:361-366.

27. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. Nephron Clin Pract. 2012;120(1):c8-16.

28. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(1):90-100.

29. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. Critical care (London, England). 2012;16(6):R225.

30. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. Jama. 2012;307(2):157-164.

31. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351(6):543-551.

32. Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. Ann Pharmacother. 2016;50(6):502-510.

33. Rastogi A, Arman F, Alipourfetrati S. New Agents in Treatment of Hyperkalemia: an Opportunity to Optimize Use of RAAS Inhibitors for Blood Pressure Control and Organ Protection in Patients with Chronic Kidney Disease. Current hypertension reports. 2016;18(7):55.

34. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):475-539.

35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management (Clinical guideline). 2015.

36. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1495-1539.

37. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847.

38. National Kidney Foundation KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. American Journal of Kidney Diseases. 2012;60(5):850-886.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderung an ein Modul "Chronische Herzinsuffizienz" für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit (KHK). 0000.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz. 2015.

42. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Cardiovascular therapeutics. 2012;30(3):e156-166.

43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861-869.

44. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chang YK, Chen YC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. JAMA internal medicine. 2014;174(3):347-354.

45. Lee JH, Kwon YE, Park JT, Lee MJ, Oh HJ, Han SH, et al. The effect of renin-angiotensin system blockade on renal protection in chronic kidney disease patients with hyperkalemia. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS. 2014;15(4):491-497.

46. Center for Drug Evaluation and Research (Food and Drug Administration (FDA)). Medical Reviews. Division of Cardio-Renal Drug Products. Divisional Memorandum. 2015.

47. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996.

48. Relypsa Inc. Statistical Analysis Plan: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (RLY5016-301, OPAL-HK). 2013.

49. Relypsa Inc. Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone (RLY5016-205; AMETHYST-DN). 2014.

50. Relypsa Inc. Post-hoc analyses AMETHYST-DN (RLY5016-205). 2017.

51. McCullough PA, Beaver TM, Bennett-Guerrero E, Emmett M, Fonarow GC, Goyal A, et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: new insights into prevention and clinical management. Reviews in cardiovascular medicine. 2014;15(1):11-23.

52. Relypsa Inc. Statistical Analysis Plan: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone (RLY5016-205; AMETHYST-DN). 2013.

53. ClinicalTrials.gov. A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL). NCT01810939 [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

54. EU Clinical Trials Register. A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL-HK). EudraCT 2012-001956-20 [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

55. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL-HK). EUCTR2012-001956-20-HU [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

56. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015;372(3):211-221.

57. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Supplementary Appendix - Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015;372(3):211-221.

58. Relypsa Inc. Clinical Study Protocol and Amendments: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (RLY5016-301, OPAL-HK). 2012.

59. Haas J, Maas C, Krinke K-S, Greiner W, Braun S. Database Analysis Among Patients with Hyperkalemia for the AMNOG Value Dossier in Germany. Xcenda GmbH. 2018.

60. National Kidney Foundation Inc. NKF KDOQI Guidelines - Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease (Guideline 11). 2004. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_11.htm.

61. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-1536.

62. Relypsa Inc. Clinical Study Protocol and Amendments: Evaluation of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy (RLY5016-205 (AMETHYST-DN)). 2011.

63. EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEi and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone (AMETHYST-DN). EudraCT 2011-000165-12 [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

64. ClinicalTrials.gov. Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nepropathy (AMETHYST-DN). NCT01371747 [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

65. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Mulitcenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone - AMETHYST-DN. EUCTR2011-000165-12-HU [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

66. PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone (AMETHYST-DN). EudraCT 2011-000165-12 [Abrufdatum: 03.08.2017]. 2017.

67. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(2):151-161.

68. Relypsa Inc. End of-Text Tables and Figures: Clinical Study Report: RLY5016-205 (AMETHYST-DN). 2014.

69. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials December 2017 (Cochrane)
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hyperkalemia/	135
2	Hyperkal?emia*.mp.	894
3	Hyperpotass??emia*.mp.	1
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	5
5	1 or 2 or 3 or 4	900
6	(patiromer or patiromir).mp.	24
7	veltassa*.mp.	0
8	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	3
9	6 or 7 or 8	27
10	5 and 9	26
11	exp Humans/ or human?.mp.	794.387
12	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	540.904
13	(10 and 11) or (10 not 12)	26
14	remove duplicates from 13[a]	15

a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „*Cochrane* Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche” zu finden.

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Versions(R) (MEDLINE)
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hyperkalemia/	5.949
2	Hyperkal?emia*.mp.	9.790
3	Hyperpotass??emia*.mp.	172
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	91
5	1 or 2 or 3 or 4	9.919
6	(patiromer or patiromir).mp.	85
7	veltassa*.mp.	6
8	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	11
9	6 or 7 or 8	88
10	5 and 9	81
11	exp Humans/ or human?.mp.	18.934.291
12	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	23.298.025
13	(10 and 11) or (10 not 12)	81
14	remove duplicates from 13[a]	69

a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „*Cochrane* Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche” zu finden.

Datenbankname	Embase 1974 to 2018 January 9 (EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	10.01.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp hyperkalemia/	18.119
2	Hyperkal?emia*.mp.	20.112
3	Hyperpotass??emia*.mp.	182
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	93
5	1 or 2 or 3 or 4	20.231
6	exp patiromer/	170
7	(patiromer or patiromir).mp.	180
8	veltassa*.mp.	20
9	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	46
10	6 or 7 or 8 or 9	195
11	5 and 10	173
12	exp human/ or human?.mp.	19.871.993
13	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25.455.794
14	(11 and 12) or (11 not 13)	173
15	14 not Medline.cr.	169
16	remove duplicates from 15[a]	93
a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „*Cochrane* Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche” zu finden.		

Datenbankname	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials December 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Versions(R), Embase 1974 to 2018 January 9: Duplikatsuche
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	-
Suchfilter	Keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hyperkalemia/	24.203
2	Hyperkal?emia*.mp.	30.796
3	Hyperpotass??emia*.mp.	355
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	189
5	1 or 2 or 3 or 4	31.050
6	(patiromer or patiromir).mp.	289
7	veltassa*.mp.	26
8	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	60
9	6 or 7 or 8	310
10	5 and 9	280
11	exp Humans/ or human?.mp.	39.600.671
12	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	49.294.723
13	(10 and 11) or (10 not 12)	280
	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
	Embase <1974 to 2018 January 09>	173
	OVID MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
14	exp hyperkalemia/	24.203
15	Hyperkal?emia*.mp.	30.796
16	Hyperpotass??emia*.mp.	355
17	(potassium adj3 imbalance*).mp.	189
18	14 or 15 or 16 or 17	31.050
19	exp patiromer/	170
20	(patiromer or patiromir).mp.	289
21	veltassa*.mp.	26
22	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	60
23	19 or 20 or 21 or 22	310
24	18 and 23	280
25	exp human/ or human?.mp.	39.600.671

Datenbankname	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials December 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Versions(R), Embase 1974 to 2018 January 9: Duplikatsuche
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	-
Suchfilter	Keine Filter verwendet

26	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	49.294.723
27	(24 and 25) or (24 not 26)	280
28	27 not Medline.cr.	276
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
	Embase <1974 to 2018 January 09>	169
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
29	13 use cctr	26
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
30	13 use ppezv	81
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
31	28 use oemezd	169
32	29 or 30 or 31	276
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
	Embase <1974 to 2018 January 09>	169
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
33	remove duplicates from 32	177
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	15
	Embase <1974 to 2018 January 09>	93
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	69
34	29 and 33	15
35	30 and 33	69
36	31 and 33	93

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials December 2017 (Cochrane)	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	10.01.2018	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hyperkalemia/	135
2	Hyperkal?emia*.mp.	894
3	Hyperpotass??emia*.mp.	1
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	5
5	1 or 2 or 3 or 4	900
6	(patiromer or patiromir).mp.	24
7	veltassa*.mp.	0
8	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	3
9	6 or 7 or 8	27
10	5 and 9	26
11	exp Humans/ or human?.mp.	794.387
12	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	540.904
13	(10 and 11) or (10 not 12)	26
14	remove duplicates from 13[a]	15
a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „*Cochrane* Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche” zu finden.		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Versions(R) (MEDLINE)
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hyperkalemia/	5.949
2	Hyperkal?emia*.mp.	9.790
3	Hyperpotass??emia*.mp.	172
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	91
5	1 or 2 or 3 or 4	9.919
6	(patiromer or patiromir).mp.	85
7	veltassa*.mp.	6
8	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	11
9	6 or 7 or 8	88
10	5 and 9	81
11	exp Humans/ or human?.mp.	18.934.291
12	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	23.298.025
13	(10 and 11) or (10 not 12)	81
14	remove duplicates from 13[a]	69

a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „*Cochrane* Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche” zu finden.

Datenbankname	Embase 1974 to 2018 January 9 (EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	10.01.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp hyperkalemia/	18.119
2	Hyperkal?emia*.mp.	20.112
3	Hyperpotass??emia*.mp.	182
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	93
5	1 or 2 or 3 or 4	20.231
6	exp patiromer/	170
7	(patiromer or patiromir).mp.	180
8	veltassa*.mp.	20
9	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	46
10	6 or 7 or 8 or 9	195
11	5 and 10	173
12	exp human/ or human?.mp.	19.871.993
13	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25.455.794
14	(11 and 12) or (11 not 13)	173
15	14 not Medline.cr.	169
16	remove duplicates from 15[a]	93
a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „*Cochrane* Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche” zu finden.		

Datenbankname	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials December 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Versions(R), Embase 1974 to 2018 January 9: Duplikatsuche
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	-
Suchfilter	Keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hyperkalemia/	24.203
2	Hyperkal?emia*.mp.	30.796
3	Hyperpotass??emia*.mp.	355
4	(potassium adj3 imbalance*).mp.	189
5	1 or 2 or 3 or 4	31.050
6	(patiromer or patiromir).mp.	289
7	veltassa*.mp.	26
8	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	60
9	6 or 7 or 8	310
10	5 and 9	280
11	exp Humans/ or human?.mp.	39.600.671
12	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	49.294.723
13	(10 and 11) or (10 not 12)	280
	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
	Embase <1974 to 2018 January 09>	173
	OVID MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
14	exp hyperkalemia/	24.203
15	Hyperkal?emia*.mp.	30.796
16	Hyperpotass??emia*.mp.	355
17	(potassium adj3 imbalance*).mp.	189
18	14 or 15 or 16 or 17	31.050
19	exp patiromer/	170
20	(patiromer or patiromir).mp.	289
21	veltassa*.mp.	26
22	(RLY5016 or RLY 5016 or RLY5016s or RLY 5016s).mp.	60
23	19 or 20 or 21 or 22	310
24	18 and 23	280
25	exp human/ or human?.mp.	39.600.671

Datenbankname	EBM Reviews - *Cochrane* Central Register of Controlled Trials December 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Versions(R), Embase 1974 to 2018 January 9: Duplikatsuche
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	10.01.2018
Zeitsegment	-
Suchfilter	Keine Filter verwendet

26	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	49.294.723
27	(24 and 25) or (24 not 26)	280
28	27 not Medline.cr.	276
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
	Embase <1974 to 2018 January 09>	169
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
29	13 use cctr	26
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
30	13 use ppezv	81
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
31	28 use oemezd	169
32	29 or 30 or 31	276
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	26
	Embase <1974 to 2018 January 09>	169
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	81
33	remove duplicates from 32	177
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>	15
	Embase <1974 to 2018 January 09>	93
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	69
34	29 and 33	15
35	30 and 33	69
36	31 and 33	93

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	**ClinicalTrials.gov (CT.gov)**
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR (RLY 5016) OR RLY5016s OR (RLY 5016s) [Search Term]
Treffer	13

Studienregister	**EU Clinical Trials Register (EUCTR)**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR (RLY 5016) OR RLY5016s OR (RLY 5016s) [Search Term]
Treffer	7

Studienregister	**ICTRP Search Portal (ICTRP)**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY5016s [Search Term]
Treffer	15

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)**
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Textfelder]
	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Title]
	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Active Substance]
	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Product Name/Code]
Treffer	4 (4 gleiche Treffer in allen 4 Suchen)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	**ClinicalTrials.gov (CT.gov)**
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR (RLY 5016) OR RLY5016s OR (RLY 5016s) [Search Term]
Treffer	13

Studienregister	**EU Clinical Trials Register (EUCTR)**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR (RLY 5016) OR RLY5016s OR (RLY 5016s) [Search Term]
Treffer	7

Studienregister	**ICTRP Search Portal (ICTRP)**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY5016s [Search Term]
Treffer	15

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)**
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.01.2018
Suchstrategie	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Textfelder]
	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Title]
	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Active Substance]
	PATIROMER OR VELTASSA OR RLY5016 OR RLY 5016 OR RLY5016s OR RLY 5016s [Product Name/Code]
Treffer	4 (4 gleiche Treffer in allen 4 Suchen)

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Bakris GL. Current and future potassium binders. Nephrology news & issues. 2016;30(4):suppl-31.	Anderer Publikationstyp
2	Batlle D, Boobes K, Manjee KG. The Colon as the Potassium Target: Entering the Colonic Age of Hyperkalemia Treatment? EBioMedicine. 2015;2(11):1562-3.	Anderer Publikationstyp
3	Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. Core Evid. 2017; 12:11-24.	Anderer Publikationstyp
4	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee, R. Efficacy and Safety of Patiromer in Hyperkalemia. J Pharm Pract. 2017	Andere Intervention
5	Einecke D. Heart failure and kidney failure: New potassium reducer assures life-saving treatment. MMW-Fortschritte der Medizin. 2010;152(37):16.	Anderer Publikationstyp
6	Emmet M, Mehta A. Patiromer-an Oral Calcium-Loaded Potassium Binder: Kalirrhea with Calciuresis. Clin J Am Soc Neprol. 2016; 11(10): 1723-1725	Anderer Publikationstyp
7	Epstein M. Hyperkalemia: Current concepts and emerging therapeutic options. Kidney International Supplements. 2016;6(1):1-2.	Anderer Publikationstyp
8	Epstein M, Pitt B. Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer. Expert opinion on pharmacotherapy. 2016;17(10):1435-48.	Anderer Publikationstyp
9	Kumar R, Kanev L, Woods SD, Brenner M, Smith B. Managing hyperkalemia in high-risk patients in long-term care. The American journal of managed care. 2017;23(2 Suppl):S27-S36.	Anderer Publikationstyp
10	Lainscak M. How to Improve Adherence to Life-saving Heart Failure Treatments with Potassium Binders. Cardiac failure review. 2017;3(1):33-39.	Anderer Publikationstyp
11	Loprinzi PD. Serum potassium on mortality risk among a national sample of cardiovascular disease patients: Considerations by physical activity. International Journal of Cardiology. 2016;224:155-6.	Anderer Publikationstyp
12	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. Pharmacotherapy. 2017; 37(4):401-411.	Andere Intervention
13	Metra M. October 2015 at a glance. European Journal of Heart Failure. 2015;17(10):987.	Anderer Publikationstyp
14	Montaperto AG, Gandhi MA, Gashlin LZ, Symoniak MR. Patiromer: a clinical review. Current medical research and opinion. 2016;32(1):155-64.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
15	Morris AA, Cole RT, Butler J, Gupta D. Oral sodium and potassium binders in heart failure. Current heart failure reports. 2015;12(2):107-11.	Anderer Publikationstyp
16	Owens AT, Jessup M. The year in heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(5):359-68.	Anderer Publikationstyp
17	Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. The Annals of pharmacotherapy. 2016;50(6):502-10.	Anderer Publikationstyp
18	Tzamaloukas AH, Glew RH. Recent updates and future perspectives in the treatment of electrolyte disorders. Clinical Practice. 2013;10(6):679-82.	Anderer Publikationstyp
19	van der Wal HH, Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Pharmacotherapy for comorbidities in chronic heart failure: a focus on hematinic deficiencies, diabetes mellitus and hyperkalemia. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016;17(11):1527-38.	Anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Bakris GL. Current and future potassium binders. Nephrology news & issues. 2016;30(4):suppl-31.	Anderer Publikationstyp
2	Batlle D, Boobes K, Manjee KG. The Colon as the Potassium Target: Entering the Colonic Age of Hyperkalemia Treatment? EBioMedicine. 2015;2(11):1562-3.	Anderer Publikationstyp
3	Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. Core Evid. 2017; 12:11-24.	Anderer Publikationstyp
4	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee, R. Efficacy and Safety of Patiromer in Hyperkalemia. J Pharm Pract. 2017	Andere Intervention
5	Einecke D. Heart failure and kidney failure: New potassium reducer assures life-saving treatment. MMW-Fortschritte der Medizin. 2010;152(37):16.	Anderer Publikationstyp
6	Emmet M, Mehta A. Patiromer-an Oral Calcium-Loaded Potassium Binder: Kalirrhea with Calciuresis. Clin J Am Soc Neprol. 2016; 11(10): 1723-1725	Anderer Publikationstyp
7	Epstein M. Hyperkalemia: Current concepts and emerging therapeutic options. Kidney International Supplements. 2016;6(1):1-2.	Anderer Publikationstyp
8	Epstein M, Pitt B. Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer. Expert opinion on pharmacotherapy. 2016;17(10):1435-48.	Anderer Publikationstyp
9	Kumar R, Kanev L, Woods SD, Brenner M, Smith B. Managing hyperkalemia in high-risk patients in long-term care. The American journal of managed care. 2017;23(2 Suppl):S27-S36.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
10	Lainscak M. How to Improve Adherence to Life-saving Heart Failure Treatments with Potassium Binders. Cardiac failure review. 2017;3(1):33-39.	Anderer Publikationstyp
11	Loprinzi PD. Serum potassium on mortality risk among a national sample of cardiovascular disease patients: Considerations by physical activity. International Journal of Cardiology. 2016;224:155-6.	Anderer Publikationstyp
12	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. Pharmacotherapy. 2017; 37(4):401-411.	Andere Intervention
13	Metra M. October 2015 at a glance. European Journal of Heart Failure. 2015;17(10):987.	Anderer Publikationstyp
14	Montaperto AG, Gandhi MA, Gashlin LZ, Symoniak MR. Patiromer: a clinical review. Current medical research and opinion. 2016;32(1):155-64.	Anderer Publikationstyp
15	Morris AA, Cole RT, Butler J, Gupta D. Oral sodium and potassium binders in heart failure. Current heart failure reports. 2015;12(2):107-11.	Anderer Publikationstyp
16	Owens AT, Jessup M. The year in heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(5):359-68.	Anderer Publikationstyp
17	Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. The Annals of pharmacotherapy. 2016;50(6):502-10.	Anderer Publikationstyp
18	Tzamaloukas AH, Glew RH. Recent updates and future perspectives in the treatment of electrolyte disorders. Clinical Practice. 2013;10(6):679-82.	Anderer Publikationstyp
19	van der Wal HH, Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Pharmacotherapy for comorbidities in chronic heart failure: a focus on hematinic deficiencies, diabetes mellitus and hyperkalemia. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016;17(11):1527-38.	Anderer Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov[a]		
1	Baylor College of Medicine Relypsa I. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Relypsa For ED Acute Hyperkalemia Control and Reduction (REDUCE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933450	Intervention
2	Dominic Raj George Washington University. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326583	Vergleichstherapie
3	New York University School of Medicine. 2017 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Use of Patiromer to Transition Chronic Kidney Disease Patients With Hyperkalemia to a Plant-rich Diet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183778	Vergleichstherapie
4	Relypsa I. 2016 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiromer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130597	Intervention
5	Relypsa I. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiromer in Participants on Hemodialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033317	Intervention
6	Relypsa I. 2016 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810939	Intervention
7	Relypsa I. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371747	Intervention
8	Relypsa I. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02694744	Vergleichstherapie
9	Relypsa I. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071263	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	Relypsa I. 2017 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-<18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087058	Population
11	Relypsa IMI. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiromer in Heart Failure Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868439	Intervention
12	The Rogosin Institute Weill Medical College of Cornell University. 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplant Recipients With Hyperkalemia Receiving Patiromer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229265	Vergleichstherapie
13	The University of Texas Health Science Center at San Antonio Relypsa I. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: High-dose Aldosterone Antagonist for Acute Decompensated Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823626	Population
EU Clinical Trials Register[a]		
14	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. 2017 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel-Group Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Patiromer in Optimising Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Heart Failure Subjects with Hy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003555-35	Studiendauer
ICTRP Search Portal (WHO)[a]		
-	-	-
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund[a]		
-	-	-

a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
Clinical Trials.GOV: Last Update Posted
EU Clinical Trials Register: Start Date
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov[a]		
1	Baylor College of Medicine Relypsa I. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Relypsa For ED Acute Hyperkalemia Control and Reduction (REDUCE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933450	Intervention
2	Dominic Raj George Washington University. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326583	Studiendauer
3	New York University School of Medicine. 2017 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Use of Patiromer to Transition Chronic Kidney Disease Patients With Hyperkalemia to a Plant-rich Diet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183778	Studiendauer
4	Relypsa I. 2016 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiromer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130597	Intervention
5	Relypsa I. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiromer in Participants on Hemodialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033317	Intervention
6	Relypsa I. 2016 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810939	Intervention
7	Relypsa I. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371747	Intervention
8	Relypsa I. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02694744	Studiendauer
9	Relypsa I. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071263	Studiendauer
10	Relypsa I. 2017 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-<18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087058	Population
11	Relypsa IMI. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiromer in Heart Failure Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868439	Intervention
12	The Rogosin Institute Weill Medical College of Cornell University. 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplant Recipients With Hyperkalemia Receiving Patiromer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229265	Studiendauer

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	The University of Texas Health Science Center at San Antonio Relypsa I. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: High-dose Aldosterone Antagonist for Acute Decompensated Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823626	Population
EU Clinical Trials Register[a]		
14	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. 2017 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel-Group Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Patiromer in Optimising Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Heart Failure Subjects with Hy.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003555-35	Studiendauer
ICTRP Search Portal (WHO)[a]		
-	-	-
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund[a]		
-	-	-

a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
Clinical Trials.GOV: Last Update Posted
EU Clinical Trials Register: Start Date
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPAL-HK

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Part A:** • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer für die Behandlung von Hyperkaliämie **Part B:** • Bewertung des Effektes auf die Kontrolle des sK nach Absetzen von Patiromer • Untersuchung, ob eine dauerhafte Behandlung mit Patiromer ein Wiederauftreten von Hyperkaliämie vorbeugen kann • Bereitstellen von Sicherheitsdaten mittels Placebo-Kontrolle
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III **Studiendesign**: zwei-teilige Studie **Part A:** **Allokation**: nicht-randomisiert **Verblindung**: einfach-blind **Studienhorizont**: Behandlungszeitraum von vier Wochen **Design**: einarmig **Part B:** **Allokation**: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) **Verblindung**: einfach-blind **Studienhorizont**: Behandlungszeitraum von acht Wochen **Design**: zweiarmig, parallel, Placebokontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1:** Der Satz „Weitere Gründe für ein Abbrechen können beinhalten:“ wurde in der Stichpunktliste UE, die zum Studienabbruch führen, ergänzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		weitere Änderungen: Teilnehmer, die Symptome von Hypomagnesiämie oder einen Serummagnesium-Wert < 1,0 mg/dl (< 0,42 mmol/l) • Laut Studienprotokoll: Studienabbruch empfohlen • Empfehlung des Sponsors: i. v. Magnesium-administration über acht bis 24 Stunden; anschließend wiederholte Serumanalysen vor Einnahme der nächsten Dosis des Studienmedikaments
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Part A:** **Einschlusskriterien:** • Alter: 18 - 80 Jahre • chronische Niereninsuffizienz (CKD) definiert durch: o eGFR[b] 15 - 60 ml/min/1,73 m^2 • Vorgaben für gebärfähige Frauen: o nicht in der Stillzeit o negativer Schwangerschaftsnachweis o mind. drei Monate vor, während der gesamten und einen Monat nach der Behandlungsperiode schwangerschaftsverhütende Maßnahmen • schriftliche Einverständniserklärung • bei Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten: stabile Dosis für mind. 28 Tage vor Screening • Hyperkaliämie zum Screening; definiert durch: o sK 5,1 - 6,5 mmol/l (MW aus zwei Messungen) • mind. 28 Tage vor Screening auf einer stabilen Dosis mit mind. einem RAASi (ein ACEI, ARB und/oder AA) **Ausschlusskriterien:** • Hyperkaliämie zum Screening, die nach Meinung des Prüfarztes eine Notfallbehandlung erfordert • Kalium-bedingte Veränderungen im EKG bei Screening • CKD aufgrund einer Autoimmunerkrankung wie z. B.: o Lupus nephritis o renale Sklerodermie/Nierenversagen durch Sklerodermie o Mischkollagenose mit Nierenbeteiligung • Diabetes mellitus Typ I • Studienanwärter mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), die o innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening einen HbA1c > 10 % hatten o aufgrund von Hyper- oder Hypoglykämie hospitalisiert wurden • Hospitalisierung aufgrund akuter Verschlechterung einer Herzinsuffizienz innerhalb von drei Monaten vor dem Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Vorerkrankung mit diabetischer Gastroparese
		• bariatrische Operation
		• systolischer Blutdruck zum Screening ≥ 180 mmHg oder < 110 mmHg
		• diastolischer Blutdruck zum Screening ≥ 110 mmHg oder < 60 mmHg
		• Symptome einer orthostatischen Hypotonie
		• Anurie
		• akutes Nierenversagen innerhalb von drei Monaten vor Screening
		• Vorerkrankung mit Nierenarterienstenose (unilateral oder bilateral)
		• NYHA Klasse IV Herzinsuffizienz
		• nicht korrigierte, hämodynamisch signifikante primäre Herzklappenerkrankung
		• obstruktive oder restriktive Kardiomyopathie
		• nicht kontrollierte, oder hämodynamisch instabile Arrhythmie
		• Koronararterien-Bypass-Operation
		• perkutaner Eingriff oder Operation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening oder absehbarer Eingriff/Operation während der Studie
		  o Thorax-Chirurgie
		  o Herzoperation
		• Herztransplantat-Empfänger
		• Nierentransplantat-Empfänger
		• Studienanwärter, die im Studienverlauf voraussichtlich ein Spenderorgan erhalten müssen
		• Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von zwei Monaten vor dem Screening:
		  o nicht austherapiertes akutes Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt, Nicht-ST-Hebungsinfarkt oder eine instabile Angina)
		  o Herzstillstand
		  o klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien
		  o vorübergehende Durchblutungsstörung oder Schlaganfall
		  o Einsatz jeglicher intravenöser Herzmedikation
		• BMI ≥ 40 kg/m^2
		• Serummagnesiumspiegel < 1,4 mg/dl (< 0,58 mmol/l) zum Screening
		• Leberenzyme (ALT, AST) zum Screening dreimal höher als der obere Normwert
		• aktive Krebserkrankung
		• innerhalb von zwei Jahren vor Screening in Behandlung aufgrund einer Krebserkrankung
		  o Ausnahme: nicht-melanozytischer Hautkrebs, der als geheilt gilt
		• Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von einem Jahr vor dem Screening
		• Einnahme von Kalium-Nahrungsergänzungsmitteln, Bicarbonaten oder Backsoda innerhalb von sieben Tagen vor dem Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• kontinuierliche Einnahme von Medikamenten, die die Kaliumhomöostase beeinflussen, wenn die Medikamenten-Dosis innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening nicht stabil ist, oder absehbar ist, dass die Dosis während der Studiendauer variieren wird o Schleifen- und Thiaziddiuretika o Nicht-selektive Betablocker o Amilorid o Triamteren o Drospirenon o nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente o COX-2 Inhibitoren o Digoxin o Bronchodilatoren o Theophyllin o Heparin o synthetische Thyreoidhormone • Einnahme von: o Calciumacetat oder Calciumcarbonat o Lanthancarbonat o Sevelamer o Natrium- oder Calciumpolystyrolsulfonate o Colesevelam o Colestipol o Cholestyramin o Drospirenon o Kalium-Ergänzungsmitteln o Lithium o Bicarbonat oder Backsoda o Trimethoprim o Tacrolimus o Cyclosporinen • Einnahme von jeglichem anderen Studienmedikament innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor dem Screening • Teilnahme an einer klinischen Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von oral eingenommenem Patiromer untersucht, ausgenommen Ausscheiden bei Aufnahme oder Screening • mangelnde Bereitschaft/Fähigkeit das Studienmedikament einzunehmen • Prüfarzt erwartet mangelnde Compliance • Darmverschluss • Schluckstörungen • schwere gastrointestinale Erkrankungen und operative gastrointestinale Eingriffe (z. B. Dickdarmresektion) • nach Meinung des Prüfarztes jeder medizinische Zustand, systemische Erkrankung, schwerwiegende, interkurrente Erkrankung, die die Compliance oder Gesundheit des Studienteilnehmers gefährden würde, oder die Validität der Studienergebnisse beeinflussen würde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Part B: **Einschlusskriterien**: • Baseline sK zu Beginn von Part A ≥ 5,5 mmol/l und • vierwöchige Behandlungsperiode mit Patiromer (Part A) abgeschlossen und • sK zu Woche vier von Part A im Zielbereich (3,8-5,1 mmol/l) und • Einnahme von 8,4-50,4 g/Tag Patiromer zu Woche vier in Part A und • unter Behandlung mit einem RAASi zu Woche vier in Part A **Ausschlusskriterien:** Teilnehmer, die zu Abschluss von Part A eines der unten aufgeführten Merkmale aufwiesen: • Part A nicht abgeschlossen oder • Part A-Baseline sK < 5,5 mmol/l (zentral gemessen) oder • sK zu Woche vier in Part A außerhalb des Zielbereiches[d] (lokal gemessen) oder • Einnahme von 0 g/Tag Patiromer zu Woche vier in Part A oder • keine Einnahme von RAASi zu Woche vier in Part A
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienorganisation:** Sponsor: Relypsa, Inc. Studienleiter: Lance Berman, MD, MS (Pharm Med), Relypsa, Inc., Redwood City, Kalifornien, USA **Studiendurchführung:** Screening in 71 Studienzentren in zehn Ländern: Georgien (12), Ukraine (10), Serbien (4), Ungarn (9), Kroatien (5), Dänemark (6), Slowenien (3), Italien (1), Tschechien (1), USA (20) Durchführung in 59 Studienzentren in zehn Ländern: Georgien (12), Ukraine (9), Serbien (3), Ungarn (8), Kroatien (5), Dänemark (4), Slowenien (2), Italien (1), Tschechien (1), USA (14)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Zweiteilige Studie** Gesamtdauer: bis zu 14 Wochen **Part A:** **Behandlungs-Part** Dauer: vier Wochen Die Studienteilnehmer wurden nach dem Screening auf zwei Gruppen aufgeteilt Gruppe 1: • Teilnehmer mit einem sK zum Screening von 5,1 - 5,5 mmol/l • orale Einnahme von 8,4 g/Tag Patiromer (zweimal täglich à 4,2 g morgens und abends mit dem Essen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 2: • Teilnehmer mit einem sK zum Screening von 5,5 - 6,5 mmol/l • orale Einnahme von 16,8 g/Tag Patiromer (zweimal täglich à 8,4 g morgens und abends mit dem Essen) analoge Intervention in beiden Gruppen: • Anpassung der Patiromer-Dosis um 8,4 g täglich erlaubt, um den sK im Zielbereich[d] zu stabilisieren • Bestimmung des sK: Tag drei, Woche eins, zwei, drei und vier • Dosisanpassung: Tag drei, Woche eins, zwei und drei • sK > Zielbereich Dosissteigerung um 8,4 g/Tag • sK im Zielbereich Dosis beibehalten • sK < Zielbereich Dosisreduktion um 8,4 g/Tag • Stärkere Dosisanpassungen lagen im Ermessen des Prüfarztes • max. mögliche Patiromer-Dosis 50,4 g/Tag • min. mögliche Patiromer-Dosis 0 g/Tag **Follow-up-Phase:** • Dauer: ein bis zwei Wochen • Follow-up von Studienabbrechern und Teilnehmern, die nicht zu Part B zugelassen wurden • Bestimmung des sK an Tag drei, sieben und 14 • mögliche Dosisreduktion oder Absetzen von RAASi **Part B:** Dauer: acht Wochen Teilnehmer aus Part A bei Erfüllung der Zulassungskriterien in Part B auf zwei Arme randomisiert: Patiromer-Arm: • alle Teilnehmer starten mit der gleichen Dosis an Patiromer und der gleichen Dosis an RAASi wie zu Woche vier in Part A Placebo-Arm: • orale Einnahme von 8 g eines Placebos pro Tag (zweimal täglich à 4 g morgens und abends mit dem Essen) • Einnahme gleiche Dosis RAASi wie zu Woche vier in Part A **während der ersten vier Wochen** Bestimmung sK: Tag drei, Woche eins, zwei, drei und vier sK 3,8 bis < 5,5 mmol/l: Patiromer-Arm: • keine Veränderung der Patiromer- oder RAASi-Dosis Placebo-Arm: • keine Veränderung der RAASi-Dosis sK > 5,5 mmol/l: Patiromer-Arm: • erste Messung: erhöhen der Patiromer-Dosis • zweite Messung: Abbruch der RAASi-Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• dritte Messung: Eintritt in die Follow-up-Phase
		Placebo-Arm:
		• erste Messung: reduzieren der RAASi-Dosis um 50 %
		• zweite Messung: Abbruch der RAASi-Therapie
		• dritte Messung: Eintritt in die Follow-up-Phase
		während der zweiten vier Wochen:
		Bestimmung sK: Woche vier, fünf, sechs, sieben und acht
		<u>sK 3,8 bis < 5,1 mmol/l:</u>
		Patiromer-Arm:
		• keine Veränderung der Patiromer- oder RAASi-Dosis
		Placebo-Arm:
		• keine Veränderung der RAASi-Dosis
		<u>sK ≥ 5,1 mmol/l:</u>
		Patiromer-Arm:
		• erste Messung: erhöhen der Patiromer-Dosis in Einheiten von 8,4 g/Tag auf maximal 50,4 g/Tag
		• zweite Messung: Abbruch der RAASi-Therapie
		• dritte Messung: Eintritt in die Follow-up-Phase
		Placebo-Arm:
		• erste Messung: reduzieren der RAASi-Dosis um 50 %
		• zweite Messung: Abbruch der RAASi-Therapie
		• dritte Messung: Eintritt in die Follow-up-Phase
		während der gesamten acht Wochen:
		Patiromer-Arm und Placebo-Arm:
		• sK < 3,8 mmol/l:
		  o Eintritt in Follow-up-Phase
		• sK ≥ 6,0 mmol/l:
		  o erste Messung: Abbruch der RAASi-Therapie
		  o zweite Messung: Eintritt in die Follow-up-Phase
		Follow-up-Phase:
		Dauer: ein bis zwei Wochen
		• Follow-up von Studienabbrechern und Teilnehmern, die Part B vollständig abgeschlossen haben
		• Absetzen von Patiromer bzw. Placebo
		• Bestimmung des sK an Tag drei, sieben und 14

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Part A:** **Primäres Zielkriterium:** • Veränderung des sK von Baseline zu Woche vier **Sekundäres Zielkriterium:** • Anteil der Teilnehmer mit einem sK im Zielbereich[d] zu Woche vier **Zusätzliche deskriptiv zusammengefasste Studienendpunkte:** • sK zu Tag drei, Woche eins, zwei und drei • Veränderung des sK von Baseline zu Tag drei, Woche eins, zwei und drei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Explorative Endpunkte:
		• maximale Reduktion des Serum-Kalium von der Baseline
		• Angaben zur Titration mit Patiromer
		Part B:
		Primäres Zielkriterium laut Studienbericht:
		Veränderung des Baseline sK:
		• zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
		• oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
		Primäres Zielkriterium laut Studienprotokoll (Synopse):
		Veränderung des sK von Baseline:
		• zu Woche 4 ohne Modifikation der RAASi- oder Patiromer-Dosis
		• oder zu einem früheren Zeitpunkt, wenn eine Anpassung der RAASi- oder Patiromer-Dosis erforderlich wurde, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
		Primäres Zielkriterium laut Studienprotokoll (Abschnitt 9.4.1):
		Veränderung des Baseline sK:
		• zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb
		• oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l).
		Für den primären Endpunkt werden die Ergebnisse des Zentrallabors verwertet. Die Ergebnisse des lokalen Labors werden zur Bestimmung einer Hypo- oder Hyperkaliämie oder der Notwendigkeit einer RAASi- oder Patiromer-Dosis Anpassung verwendet.
		Sekundäre Zielkriterien:
		• Anteil Patienten mit einem sK ≥ 5,5 mmol/l über die gesamten acht Wochen
		• Anteil Patienten mit einem sK ≥ 5,1 mmol/l über die gesamten acht Wochen
		Explorative Endpunkte laut Studienprotokoll:
		• Anteil Patienten, die eine RAASi Anpassung aufgrund von Hyperkaliämie benötigen
		• Anteil Patienten, die jegliche RAASi-Dosis einnehmen
		Explorative Endpunkte laut Studienbericht:
		• Zeit bis zum ersten Auftreten eines sK (zentral gemessen) von
		  o ≥ 5,5 mmol/l
		  o ≥ 5,1 mmol/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Zeit bis zum Wiederauftreten einer Hyperkaliämie (erste Messung von sK
		  o ≥ 5,5 mmol/l während Woche ein bis vier
		  o ≥ 5,1 mmol/l während Woche fünf bis acht)
		• Anteil Patienten, die eine im Protokoll festgelegte Behandlung gegen Hyperkaliämie benötigten
		• zusätzliche, explorative Ergebnisse bezüglich der Fortsetzung der Behandlung mit RAASi
		• Anteil Patienten, die zu Woche acht
		  o jegliche RAASi-Dosis einnehmen
		  o die maximale RAASi-Dosis einnehmen
		• Anteil Patienten mit einem sK im Zielbereich[d] zu jedem Untersuchungstermin in Part B
		Sicherheitskriterien:
		Part A und Part B:
		Analysen basieren auf dem Safety Set (SS):
		• Zusammenfassung von allen therapie-bedingten UE während Part A bzw. B
		• UE nach MedDRA SOC and Preferred Term während Part A bzw. B
		• UE von besonderem Interesse während Part A bzw. B
		• SUE nach MedDRA SOC and Preferred Term während Part A bzw. B
		Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:
		Part A und Part B:
		Werte erhoben zu allen Untersuchungsterminen:
		• sK (in lokalen Labors und im Zentrallabor)
		• Serum-Kreatinin
		• eGFR
		• Plasma-Renin Aktivität
		• Serum-Aldosteron
		• Vitalwerte
		• 12-Kanal-EKG
		• Erfassung der UE
		• Dokumentation der Begleitmedikation
		nur Part B:
		Werte erhoben zu Woche vier und acht
		• Hämatologie (CBC)
		• Urinanalyse
		• Urin ACR
		Werte erhoben zur Baseline und Woche acht:
		• Hämoglobin A1c
		• körperliche Untersuchung

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der primäre Endpunkt aus Part B wurde im Studienbericht abweichend zu der Formulierung im Studienprotokoll beschrieben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		primäres Zielkriterium laut Studienbericht: Veränderung des Baseline sK: • zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb • oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) **primäres Zielkriterium laut Studienprotokoll (Synopse):** Veränderung des sK von Baseline: • zu Woche 4 ohne Modifikation der RAASi- oder Patiromer-Dosis • oder zu einem früheren Zeitpunkt, wenn eine Anpassung der RAASi- oder Patiromer-Dosis erforderlich wurde, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l) **primäres Zielkriterium laut Studienprotokoll (Abschnitt 9.4.1):** Veränderung des Baseline sK: • zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb • oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die voraussichtliche Erfolgsrate in der Patiromer-Gruppe wurde auf > 60 % und in der Placebo-Gruppe auf ≤ 20 % geschätzt. Um eine Teststärke von 90 % für den primären Endpunkt in Part B zu erreichen, war eine Teilnehmerzahl von insgesamt 80 Patienten (40 Patienten pro Studienarm) in Part B notwendig. Um 80 Teilnehmer für Part B zu gewinnen, wurde geplant ca. 240 Patienten für Part A zu rekrutieren. Bei 240 Patienten in Part A wurde abgeschätzt, dass die Teststärke für die Änderung des sK um ≥ 0,3 mmol/l von der Baseline (Part A) bei 99 % liegen würde. Die benötigte Teilnehmerzahl für Part B basiert auf der Annahme einer mittleren Differenz von 0,48 mmol/l bezogen auf die Änderung des sK zwischen den Placebo- und Patiromer-Gruppen und einer STD von 0,4. <u>Erläuterung im Studienprotokoll:</u> **Part A:** Die Berechnung der Teststärke beruht auf: • zweiseitigem, gepaarten Student-t-Test unter Verwendung einer Stichprobe • Signifikanzniveau α = 0,05 • bei Annahme einer STD von 0,55

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Part B: Die Berechnung der Teststärke beruht auf: • Hodges-Lehmann-Schätzung • zweiseitige Typ-I-Fehlerrate von 0,05 • bei Annahme einer mittleren Abweichung des sK von 0,48 mmol/l zwischen der Patriomer- und Placebo-Gruppe und einer STD von 0,4

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:**
		• eGFR unter < 10 ml/min/1,73 m^2 oder Notwendigkeit einer Dialyse
		• bestätigter Bluthochdruck in zwei unabhängigen Messungen (30 minütiger Abstand), wenn der Teilnehmer mit einer optimalen Dosis von mind. drei blutdrucksenkenden Medikamenten eingestellt ist
		  o systolisch: > 180 mm Hg
		  o diastolisch: > 110 mm Hg
		• Serummagnesiumspiegel < 1,0 mg/dl (< 0,42 mmol/l)
		• HbA1c > 12,0 %
		• Verhältnis von Urin Albumin zu Kreatinin ≥ 10.000 mg/g
		• Tod (Formblatt zu SUE muss ausgefüllt werden)
		• Therapie-bedingte SUE (Formblatt zu SUE muss ausgefüllt werden)
		• Schwangerschaft (Formblatt zu Schwangerschaften muss ausgefüllt werden)
		• Rücknahme der Einverständniserklärung
		• jegliche Kalium-bedingten EKG-Veränderungen
		Weitere Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch können beinhalten:
		• UE
		• Protokollverletzungen
		• Non-Compliance des Teilnehmers bei
		  o dem Studienmedikament
		  o der Teilnahme an Untersuchungen
		• Entscheidung des Prüfarztes
		  o Abbruch im besten Interesse des Patienten
		  o Bedarf an Medikamenten, die eine Studienteilnahme ausschließen
		• Lost to Follow-up: Teilnehmer erscheint nicht zu den Untersuchungsterminen und das Studienpersonal ist nicht in der Lage den Teilnehmer zu kontaktieren
		• andere Gründe: die Studienteilnahme wurde aus anderen Gründen, die nicht oben aufgeführt sind, abgebrochen; der Prüfarzt muss die spezifischen Gründe detailliiert dokumentieren
		Abbruchkriterien aufgrund eines kritischen sK
		Part A:
		• Teilnehmer mit einem sK < 3,8 mmol/l, deren Patiromer-Dosis bereits auf 0 g/Tag reduziert wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Teilnehmer mit einem sK ≥ 6,5 mmol/l, trotz abgebrochener RAASi-Therapie und Einnahme der maximalen Patiromer-Dosis von 50,4 g/Tag • Teilnehmer, die zu drei aufeinanderfolgenden Messungen einen sK von 5,5 bis < 6,5 mmol/l aufwiesen **Part B:** <u>Patiromer-Arm:</u> erste vier Wochen: • sK von ≥ 5,5 bis < 6,0 mmol/l zu drei aufeinanderfolgenden Messungen trotz Abbruch der RAASi-Therapie und erhöhter Patiromer-Dosis zweite vier Wochen • sK von ≥ 5,1 bis < 6,0 mmol/l zu drei aufeinanderfolgenden Messungen trotz Abbruch der RAASi-Therapie und erhöhter Patiromer-Dosis <u>Placebo-Arm:</u> erste vier Wochen: • sK von ≥ 5,5 bis < 6,0 mmol/l zu drei aufeinanderfolgenden Messungen trotz Abbruch der RAASi-Therapie zweite vier Wochen: • sK von ≥ 5,1 bis < 6,0 mmol/l zu drei aufeinanderfolgenden Messungen trotz Abbruch der RAASi-Therapie <u>Patiromer-Arm und Placebo-Arm:</u> gesamte acht Wochen • Teilnehmer mit einem sK < 3,8 mmol/l • Teilnehmer, die trotz Abbruch der RAASi-Therapie zu zwei aufeinanderfolgenden Messungen einen sK von ≥ 6,0 aufwiesen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	**Part A:** Nicht zutreffend. **Part B:** Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Part A:** Nicht zutreffend. **Part B:** Die Randomisierung erfolgte nach vier Stratifizierungsfaktoren: • Diabetes mellitus Typ 2: ja vs. nein • sK zur Baseline (Part A): < 5,8 mmol/l vs. ≥ 5,8 mmol/l Blockrandomisierung erfolgte für jedes Stratum in vierer Blöcken.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Zentrale Randomisierung durch IWRS. Diejenigen, die die Studie durchführten waren hinsichtlich der Behandlungsfolge nicht verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Statistiker waren hinsichtlich der Behandlungsfolge verblindet (Verblindungsplan gemäß dem SPA Agreement Letter der FDA).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	**Part A:** Nicht zutreffend. **Part B:** Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (Verblindungsplan gemäß dem SPA Agreement Letter der FDA) o das mit der Auswertung befasste Studienteam war bis zum Einfrieren der Datenbank in Part A und bis zur Datenbanksperre in Part B verblindet o Statistiker nur für Part B verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo: MCC • gleiche physikalische Eigenschaften wie Patiromer • identische Verpackung und Etikettierung beider Interventionen • leichte optische Abweichungen: o Placebo: weiß o Patiromer: cremefarben bis hellbraun • Placebo und Patiromer nicht in gleichen Dosen verabreicht o fixe Dosis Placebo von 8 g/Tag o variable Dosis Patiromer von 8,4 - 50,4 g/Tag Rationale: Dosen von 15 - 30 g/Tag MCC erhöhen das Risiko von gastrointestinalen UE Maßnahme: Um die Verblindung der Studienteilnehmer trotz Mengen- und optischer Unterschiede zu gewährleisten, wurden die Teilnehmer in der Einverständniserklärung zur Studie informiert, dass jeder Studienteilnehmer im Verlauf der Studie einmal Patiromer erhalten würde, entweder während Part A oder Part B
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der primären und sekundären Zielkriterien in Part A und B basieren auf der ITT-Population **Part A:** **Primäres Zielkriterium:** <u>Veränderung des sK</u> • Mittlere Änderung und 95 %-KI berechnet über longitudinales Repeated-Measures-Modell mit Kovariaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zwei binäre Kovariaten: o Herzinsuffizienz zur Baseline o T2DM zur Baseline eine kontinuierliche Kovariate: o sK zur Baseline (Part A) **Sekundäres Zielkriterium:** Anteil sK im Zielbereich[d] • in Auswertung werden nur Teilnehmer einbezogen, die mindestens eine Dosis Patiromer erhalten haben • 95 %-KI und Standardfehler berechnet über longitudinales Repeated-Measures-Modell mit Stratifikationsfaktoren o Herzinsuffizienz zur Baseline: ja vs. nein o Diabetes mellitus Typ 2 zur Baseline: ja vs. nein o sK zur Baseline (Part A): < 5,5 mmol/l vs. ≥ 5,5 mmol/l **Part B:** **Primäres Zielkriterium:** Veränderung des sK • Analyse zur Woche vier, wenn sK vier Wochen stabil im Zielbereich liegt • Analyse zu früheren Zeitpunkt, sobald sK < 3,8 mmol/l oder ≥ 5,5 mmol/l • Vergleich beider Interventionsarme und Berechnung der Mittelwertdifferenz über ANOVA mit Stratifizierungsfaktoren o T2DM: ja vs. nein o sK zur Baseline (Part A): < 5,8 mmol/l vs. ≥ 5,8 mmol/l • Unterschiede zwischen den Mittelwerträngen über t-Test ermittelt (zweiseitige Typ-I-Fehlerrate von 0,05) • die Zwischengruppendifferenzen in der Medianänderung des sK in Woche vier im Vergleich zur Baseline und das 95 %-KI wurden mittels Hodges-Lehmann-Schätzung berechnet **Sekundäre Zielkriterien:** Anteil sK ≥ 5,5 mmol/l über acht Wochen Anteil sK ≥ 5,1 mmol/l über acht Wochen • Anteile in beiden Interventionsarmen verglichen über Mantel-Haenszel-Test mit Stratifizierungsfaktoren o T2DM: ja vs. nein o sK zur Baseline (Part A): < 5,8 mmol/l vs. ≥ 5,8 mmol/l • Durchführung einer Hochberg-Korrektur (Typ-I-Fehlerrate von 0,05)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Unterstützende Sensitivitätsanalysen:** für die primären und sekundären Zielkriterien • Analysen basierend auf der PPP-Population • Analysen basierend auf einer Population aus der Teilnehmer mit den folgenden Merkmalen ausgeschlossen wurden: o sK zur Part A Baseline < 5,1 mmol/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Veränderung der RAASi-Dosis ohne das Zutreffen der im Protokoll spezifizierten Titrationskriterien o Abweichung der Compliance bei der Dosierung von Patiromer oder von Placebo um < 80 % oder > 120 % von der erwarteten Compliance **Subgruppenanalysen:** **Part A und Part B:** • demografische Faktoren o Geschlecht: männlich vs. weiblich o Ethnizität (für Ethnizitäten, die mind. 20 % der Studienpopulation ausmachen): Andere vs. Europa und USA o Altersgruppen: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre • Baseline-Charakteristika (zur Part A-Baseline) o Herzinsuffizienz: ja vs. nein o T2DM: mit vs. ohne o RAASi-Therapie: max. Dosis vs. nicht max. Dosis **Part A:** • sK gemessen (im Zentrallabor) zur Part A-Baseline: < 5,5 mmol/l vs. ≥ 5,5 mmol/l **Part B:** • sK gemessen (im Zentrallabor) zur Part A-Baseline: 5,5 mmol/l bis < 5,8 mmol/l vs. ≥ 5,8 mmol/l
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Part A:** a) Nicht zutreffend b) n = 243 Gruppe 1: n = 92 Gruppe 2: n = 151 c) n = 237 Gruppe 1: n = 90 Gruppe 2: n = 147 **Part B:** a) n = 108* Behandlungsarm: n = 55 Placebo-Arm: n = 52 *Ein Teilnehmer wurde fälschlich für Part B randomisiert (Zulassungskriterien nicht erfüllt). Der Teilnehmer wurde keiner Behandlungsgruppe zugeteilt, erhielt keine Intervention und wurde nicht in der ITT-Population berücksichtigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) n = 107 Behandlungsarm: n = 55 Placebo-Arm: n = 52 c) n = 107 Behandlungsarm: n = 55 Placebo-Arm: n = 52
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Part A:** <u>Gruppe 1:</u> n = 7 • Intervention abgebrochen: o UE: n = 2 o im Protokoll definierte Abbruchkriterien: n = 3 o Patientenentscheidung: n = 2 <u>Gruppe 2:</u> n = 17 • Intervention abgebrochen: o UE: n = 8 o im Protokoll definierte Abbruchkriterien: n = 3 o Protokollverletzer: n = 2 o Patientenentscheidung: n = 3 o Non-Compliance bei Studienmedikament: n = 1 120 Teilnehmer aus Part A erfüllten nicht die Zulassungsvorrausetzungen für Part B. Drei Teilnehmer wurden auf eigenen Wunsch nicht für Part B randomisiert. **Part B:** <u>Interventionsarm:</u> n = 10 • Intervention abgebrochen: o UE: n = 1 o im Protokoll definierte Abbruchkriterien: n = 6 o Arztentscheidung: n = 1 o Lost to Follow-up: n = 1 o Non-Compliance bei Studienmedikament: n = 1 <u>Placebo-Arm:</u> n = 22 • Intervention abgebrochen: o UE: n = 1 o im Protokoll definierte Abbruchkriterien: n = 18 o Arztentscheidung: n = 1 o Tod: n = 1 o Patientenentscheidung: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 20.02.2013 Studienabschluss: 06.08.2013 **Part A:** Screening: ein Tag Behandlungsperiode: vier Wochen Follow up-Phase: ein bis zwei Wochen (für Teilnehmer, die nicht für Part B randomisiert wurden)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Part B: Behandlungsperiode: acht Wochen Follow up-Phase: ein bis zwei Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

a: Nach CONSORT 2010.
b: Berechnet nach Vorgaben der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration oder anhand der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel basierend auf dem vor Ort ermittelten Serum-Kreatinin.
c: Klassifikation nach Vorgaben der New York Heart Association (NYHA).
d: Zielbereich: 3,8 - 5,1 mmol/l.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Studienbericht, Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

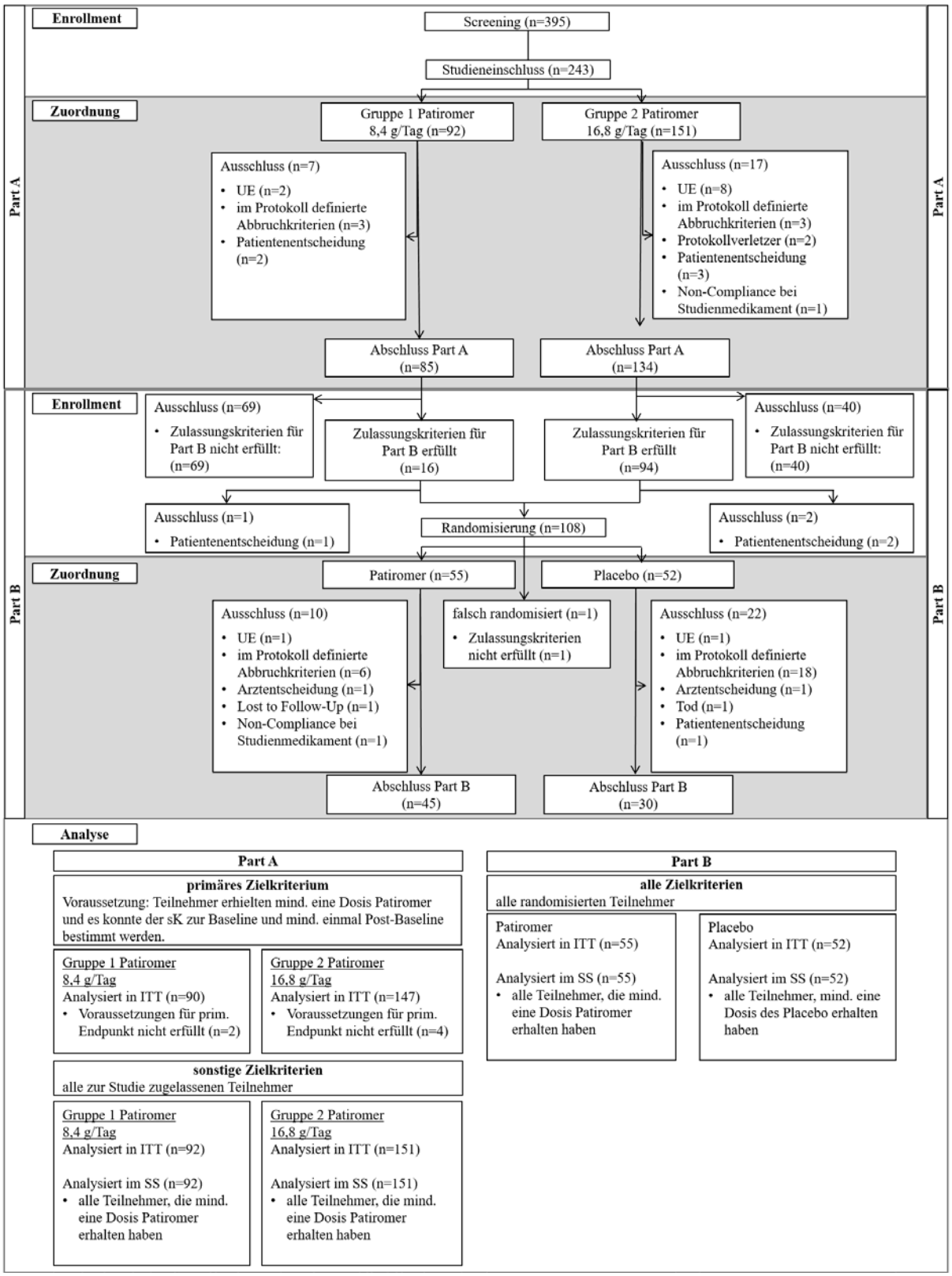


Abbildung 4-14: Patientenfluss-Diagramm Studie OPAL-HK

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMETHYST-DN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzung:** Bestimmung der optimalen Anfangsdosis von Patiromer bei der Behandlung von Hyperkaliämie bei Patienten mit Bluthochdruck und diabetischer Nephropathie, die Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (ACEi) und/oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) einnehmen, mit oder ohne Spironolacton. **Sekundäre Zielsetzung:** • Bestimmung der Wirksamkeit von Patiromer bei der Behandlung von Hyperkaliämie bei Patienten mit Bluthochdruck und diabetischer Nephropathie, die ACEi und/oder ARB einnehmen, mit oder ohne Spironolacton • Bestimmung der Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von Hyperkaliämie bei Patienten mit Bluthochdruck und diabetischer Nephropathie, die ACEi und/oder ARB einnehmen, mit oder ohne Spironolacton Gemäß Studienbericht: • Evaluierung der dauerhaften Anwendung von Patiromer **Statistische Nullhypothese** Die Kleinste-Quadrate-Schätzung der Mittelwertänderung des sK (Zentrallabor) von Baseline bis Woche vier oder vor der Initiierung der Patiromer-Dosistitration innerhalb jeder Dosisgruppe ist gleich Null.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: Randomisiert, Zuteilungsverhältnis innerhalb des Stratums: 1:1:1 **Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmer **Verblindung**: offen **Studienhorizon**t: fünf Studienphasen: • Screening: bis zu zehn Tagen (eine Visite: S1) • Run-in: bis zu vier Wochen (ein bis vier Visiten: R0-R3) • Behandlungsinitiierungsperiode mit Patiromer: erste acht Wochen der Behandlung (mindestens zehn Visiten: T0-T9)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Langzeiterhaltungsperiode: zusätzliche 44 Wochen der Behandlung mit Patiromer bis zu einem Jahr (mindestens elf zusätzliche Visiten: M1-M11/ET (early termination)) • Follow-up (nach dem Behandlungsende): eine Woche (zwei Visiten: F1 und F2) oder vier Wochen (fünf Visiten: F1-F5) abhängig von dem letzten sK. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, werden durch Telefonanrufe nach dem Überlebensstatus nachverfolgt, angefangen von deren letzten Follow-up Visite bis zu einem Jahr nach T0-Visite. **Design**: parallel, Dosisfindungsstudie **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es zwei Protokollanpassungen. Wichtige Punkte der Anpassungen sind: <u>Amendment 1 (28.06.2011):</u> • Ergänzung der Langzeiterhaltungs-periode und dem Langzeiterhaltungs-titrationsalgorithmus: o Verlängerte Patiromer-Behandlung von acht auf 52 Wochen, zusätzliche Visiten M1-M11 o Verlängerung der Studiendauer von 105 Tagen auf 62 Wochen o neuer Langzeiterhaltungs-titrationsalgorithmus entwickelt, um den sK von Patienten im Bereich von 3,8 - 5,0 mmol/l beizubehalten o Patienten mit einem sK ≥ 6,5 mmol/l zu jedem Zeitpunkt der Langzeiterhaltungsperiode werden aus der Studie genommen und treten in die Follow-up-Periode ein o Patienten, die keine Titration benötigen und bei einer Patiromer-Dosis von 0 g/d bei vier aufeinander folgenden wöchentlichen Visiten verbleiben, müssen die Studie abbrechen o Alle Titrationen, die am Tag 57/T9 Visite gestartet haben, werden auf dem Langzeiterhaltungstitrations-algorithmus basieren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Die blutdrucksenkende Medikation ist während der Langzeiterhaltungsperiode erlaubt ○ Ende der Behandlung ist neu definiert als Ende der Langzeit-erhaltungsperiode (Woche 52/M11 Visite) anstatt am Tag 57/T9 Visite; alle Verfahren zum frühen Ausscheiden aus der Studie müssen bei der M11 Visite durchgeführt werden • Ergänzung von wöchentlichen Erhaltungsvisiten während der Langzeit-erhaltungsperiode zur Stabilisierung (gleiche Patiromer-Dosis auf den aufeinander folgenden Visiten) von Patiromer. An Tag 57/T9 Visite werden, die für stabil erklärten Patienten zu dem monatlichen Visitenplan wechseln. Die nicht stabilen Patienten bleiben bei den wöchentlichen Erhaltungsvisiten bis zum Erreichen der Stabilität. • Ergänzung von verbindlichen Sicherheitsvisiten beginnend ab T9 Visite bis zur Visite in der Woche 51 • Ergänzung zu sekundären Zielsetzungen durch Evaluierung der dauerhaften Anwendung von Patiromer • Erhöhung des Stichprobenumfangs von ca. 150 auf ca. 300 Teilnehmer • Ergänzung der Patiromer 20 g/d Dosisgruppe zum Stratum 2. Veränderung des Zuteilungsverhältnisses auf 1:1:1. Veränderung der Anzahl von Patienten, die in jedes Stratum aufgenommen werden auf 150, jede Dosisgruppe auf jeweils 50. • Ergänzung, dass wenn die Aufnahme in ein Stratum abgeschlossen ist, keine weiteren Patienten in ein volles Stratum mehr aufgenommen werden dürfen. Diese Patienten müssen nach standard of care behandelt werden. • Ergänzung der neuen Kohorte für hyperkaliämische Patienten (Kohorte 3): ○ Patienten, die bei der Screening-Visite S1 oder bei der Run-in-Visite R0 hyperkaliämisch sind (sK > 5,0 -< 6,0 mmol/l) werden der Kohorte 3 zugeordnet und gehen sofort zum Beginn der Studie in Visite T0 über (keine Run-in Periode)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Bis zu 100 Patienten werden der Kohorte zugeordnet und dürfen weiterhin ihre gewohnte Medikation mit ACEi und/oder ARB sowie andere blutdrucksenkende Medikamente einnehmen ○ Während der Langzeiterhaltungsperiode können die Dosen für ACEi und/oder ARB auf Ihr Maximum erhöht werden ○ Die Dauer der Screening-Periode wurde verlängert ○ Zusätzliche Laboruntersuchungen bei der Screening-Visite S1 wurden für diese Kohorte eingeführt: Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie Serumkreatininspiegel ○ Bei der Screening-Visite S1 wird eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) nach Methoden des Lokallabors berechnet; im Falle, dass das Lokallabor diesen Wert nicht routinemäßig berechnet, muss die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) angewendet werden • Veränderung der Allokation von Patienten zu Kohorten: ○ Entfernung des Zuteilungsverhältnisses von 3:1 zu den Kohorten 1 und 2; alle Patienten werden der Kohorte 1 zugeordnet, außer die bereits hyperkaliämischen Patienten. Diese werden der Kohorte 3 zugeteilt ○ Deaktivierung der Kohorte 2. Diese kann basierend auf der Patientenrekrutierung zu Kohorte 1 und/oder 3 reaktiviert werden • Erläuterungen zum Vorgehen des Re-Screenings, Veränderung der Beschreibung der Run-in-Periode, Ergänzung der außerplanmäßigen Visiten für Patienten der Kohorte 1 und 2, die während des Screenings oder der Rekrutierung ausgeschlossen wurden:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Screening-Fehler (Kohorte 1 und 2): Patienten sK < 4,5 mmol/l bei der R0 Visite o Vorgabe von sK > 5,0 - < 6,0 mmol/l für bereits hyperkaliämische Patienten bei der R0 Visite (Kohorte 3) o Screening-Fehler bei den Patienten, die bei der R0 Visite einen Lokallabor-sK ≥ 6,0 mmol/l (verändert von > 5,0 mmol/l) haben; dieser Wert muss noch am gleichen Tag durch Wiederholungstest bestätigt werden, bevor der Patient ausgeschlossen wird o Einschluss-Fehler: Patienten mit Lokallabor-sK ≥ 6,0 mmol/l (Bestätigung durch Wiederholungstest am gleichen Tag) bei den R1-R3 oder T0 Visiten (Kohorte 1 und 2) o Geklärte Blutdruck-anforderungen o Ergänzung zu den Anforderungen für Lokallaborwerte von sK, eGFR, Urin ACR (ausschließlich bei Kohorten 1 und 2) und Blutdruck bei der R0 Visite, zur Bestimmung der Eignung für die Run-in-Periode o Geklärte Berechnung des ACR bei der R0 Visite für Kohorten 1 und 2 zur Bestimmung der Eignung für die Run-in-Periode o Screening-Fehler: Patienten in Kohorten 1 und 2 mit durchschnittlichem ACR < 30 mg/g (geändert von < 100 mg/g) bei der R0 Visite o Re-Screening der Patienten nach dem sK kann unbegrenzt erfolgen o Screening- oder Einschluss-Fehler: Patienten, die bereits eine Losartan- und/oder Spironolacton-Therapie (nur Kohorte 1 und 2) in der Run-in-Periode angefangen haben, sollen zu der außerplanmäßigen Visite innerhalb von drei bis sieben Tagen erscheinen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderungen der Eignungskriterien: o Die Anforderungen für Blutdruckwerte nicht nur beim Screening sondern auch bei der R0 Visite o Ergänzung von Drospirenon zu der Liste von Medikamenten, die in den letzten sieben Tagen vor dem Screening eingenommen werden (Ausschlusskriterien) o Herabsetzen des sK beim Screening auf 4,3 mmol/l (nur Kohorte 1 und 2) bei den Einschlusskriterien o Einschlusskriterien: sK-mind. 4,5 mmol/l bei R0 Visite (nur Kohorte 1 und 2) o Einschlusskriterien: Herabsetzen des Urin ACR bei der Screening S1 Visite sowie Run-in R0 Visite von 100 mg/g auf 30 mg/g (nur Kohorte 1 und 2) o Ergänzung des neuen Einschlusskriteriums für bereits bei der S1 oder R0 Visite hyperkaliämische Patienten (Kohorte 3): Lokallabor-sK > 5,0 -< 6,0 mmol/l (bestätigt durch Wiederholungstest am gleichen Tag) o Darstellung der eGFR, ACR, HbA1c und ALT/AST Eignungskriterien für Kohorten 1 und 2 (die Patienten, die in die Run-in-Periode eintreten) von Kohorte 3 (Patienten, die bei S1 Visite hyperkaliämisch sind): eGFR und ACR bei den jeweiligen Einschlusskriterien, sowie HbA1c und ALT/AST bei den jeweiligen Ausschlusskriterien o Wegstreichen des Kriteriums über ausgeschlossene Patienten aufgrund von vor der Studienteilnahme eingenommenem Patiromer • Aktualisierung der Studienvariablen: o Ergänzung von neuen sekundären Effektivitäts-variablen für die Initiierung der Patiromer-Behandlung: durchschnittliche Veränderung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des sK ab dem Ende der Patiromer-Behandlung bis zu den Follow-up-Visiten, der Anteil von Patienten, die eine stabile Dosis von Patiromer (gleiche Dosis innerhalb der drei aufeinanderfolgenden wöchentlichen Visiten) bis zum Ende der Woche acht erreicht haben, die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des ersten sK-Wertes im Bereich von 4,0-5,0 mmol/l, der Anteil von Patienten mit Urin ACR ≥ 300 mg/g in den Wochen vier und acht o Änderung von sekundären Effektivitätsvariablen für die Initiierung der Patiromer-Behandlung: bei dem Anteil von Patienten mit sK im Bereich von 3,5 - 5,5 oder 4,0 -5,0 mmol/l auf „für die gesamte Studien-behandlungsperiode“, bei den Variablen, die den Blutdruck betreffen Änderung von „Screening“ auf „R0“ o Veränderung bei der Evaluation von Blut-und Urinbiomarkern von „vom Beginn der Studie“ auf „von R0 bis T0, Woche vier und Woche acht“ o Erklärung, dass die Vitalparameter sowohl systolischen als auch diastolischen Blutdruck, sowie Herzfrequenz beinhalten o Ergänzung von neuen Sicherheits- und Effektivitätsvariablen für die Langzeiterhaltungsperiode o Wegstreichen des Abschnitts 3.3 zu Studienvariablen • Änderungen des Follow-up und des frühzeitigen Studienabbruchs: o Ergänzung der Follow-up-Periode von 28 Tagen, so dass die Patienten für sieben Tage (zwei Visiten) oder für 28 Tage (fünf Visiten), abhängig von deren letzten sK, nachverfolgt werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Patienten in der 28-tägiger Follow-up-Periode müssen einen sK ≤ 5,0 mmol/l bei der letzten Patiromer-Behandlungsvisite aufweisen; diese Patienten brechen die Behandlung ab und setzen die RAASi-Therapie für 28 Tage fort o Patienten in der sieben-tägigen Follow-up-Periode müssen einen sK> 5,0 mmol/l bei der letzten Patiromer-Behandlungsvisite aufweisen; diese Patienten brechen die Behandlung sowie die RAASi-Therapie ab und werden für sieben Tage nachverfolgt o Wegstreichen der Tag 60/T10 Visite • Ergänzung zu erlaubten Medikamenten während der Langzeiterhaltungsperiode: o Beibehalten der Lasartan-Dosis während der Studienteilnahme, einschließlich 28 Tage Follow-up (wenn zutreffend) o ACEi/ARB müssen während der Initiierung der Behandlung unverändert bleiben, während der Langzeiterhaltungsperiode kann die Dosis bei Bedarf (Kontrolle des Blutdrucks) auf die maximal erlaubte Dosis erhöht werden o Patienten sollen die Spironolacton-Dosis während der Initiierung der Behandlung unverändert halten, während der Langzeiterhaltungsperiode, kann die Behandlung mit Spironolacton angefangen oder die Dosis auf maximal 50 mg/dl zur Blutdruckkontrolle erhöht werden. Patienten, die Spironolacton während der Langzeiterhaltungsperiode einnehmen, sollen mit der Einnahme während der 28 Tage Follow-up fortfahren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Zu jedem Zeitpunkt der Initiierung der Behandlung oder der Langzeiterhaltungsperiode kann die Spironolacton-Dosis zur Behandlung von Hypotonie verringert werden und anschließend auf ein Maximum von 50 mg/d erhöht werden, sobald sich der Blutdruck normalisiert hat ○ Während der Langzeit-erhaltungsperiode können die blutdrucksenkenden Medikamente in folgender Reihenfolge zur Regulation des Blutdrucks angepasst werden: ACEi auf maximal erlaubte Dosis anheben (Kohorte 1), Dosiserhöhung von ACEi/ARB auf maximal erlaubte Höhe (Kohorte 1 und 3), Einführung oder Dosiserhöhung von Spironolacton, der Zusatz von Calciumkanal- oder Betablockern sowie Diuretika • Ergänzung von Drospirenon zu der Liste der verbotenen Medikamente • Ergänzung der Beratung zur kaliumarmen Ernährung während der meisten Visiten • Aktualisierung von statistischen Methoden und Datenanalyse: ○ Änderung der Fallzahl-bestimmung, um die Fallzahl von ca. 300 Patienten (50 pro Dosisgruppe) widerzuspiegeln und um sicherzustellen, dass mindestens 252 Patienten (42 pro Dosisgruppe) Patiromer bekommen, sowie für die Bereitstellung von primären Effektivitätsdaten zur Analyse mit angenommener nicht evaluierbarer Quote von 15 % ○ Veränderung der Anzahl der Patienten vorgesehen für Interim-Datenanalyse von 60 auf 120 (20 Patienten pro Dosisgruppe) <u>Amendment 2 (23.03.2012):</u> • Erhöhen der Anzahl von Prüfzentren auf 80-90 von ursprünglichen 50-60 Zentren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Entfernen der maximalen Anzahl von Patienten, die in jedes Stratum (150 pro Stratum), Kohorte (bis zu 100 in Kohorte 3) sowie Dosisgruppe (50 pro Gruppe) aufgenommen werden können • Lokaler eGFR-Wert wird unter Verwendung von CKD-EPI- oder Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formeln bestimmt • Änderung der Eignungskriterien: o Verringerte untere Grenze für den systolischen Blutdruck von ≥ 140 auf > 130 mmHg o Veränderung der oberen Grenze für den systolischen Blutdruck von < 180 auf ≤ 180 mmHg o Verringerte untere Grenze für den diastolischen Blutdruck von ≥ 90 auf > 80 mmHg o Veränderung der oberen Grenze für den diastolischen Blutdruck von < 110 auf ≤ 110 mmHg o Festlegung des neuen Magnesium-Wertes als Ausschlusskriterium < 1,4 mg/dl (< 0,58 mmol/l) beim Screening basierend auf der Messung des Zentrallabors mit Ausnahme der Patienten der Kohorte 3, deren Magnesium-Werte basierend auf dem Lokallaborwert bestimmt werden o Festlegung des neuen Grenzwertes für Proteinurie als Ausschlusskriterium: Zentrallabor Urin ACR ≥ 10.000 mg/g beim Screening (nicht anwendbar bei hyperkaliämischen Patienten der Kohorte 3) o Festlegung der bestehenden Nierenarterienstenose (uni- oder bilateral) als Ausschlusskriterium; bestehende Diagnose oder Historie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung der Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten während der Run-in-Periode nach der Initiierung von Losartan und/oder Spironolacton (Kohorte 1 und 2): Patienten dürfen die Medikation mit blutdrucksenkenden Nicht-RAASi Medikamente, die den sK nicht beeinflussen nach Ermessen des Prüfarztes zusätzlich einnehmen oder modifizieren. • Erhöhung der Grenze des systolischen Blutdrucks, die die Hypotonie definiert von < 90 auf < 110 mmHg während der Initiierung der Behandlung und der Langzeiterhaltungsperiode. • Während der Initiierung der Behandlung dürfen alle Patienten nach Ermessen des Prüfarztes die Medikation mit Nicht-RAASi und blutdrucksenkenden Medikamente, die den sK nicht beeinflussen zusätzlich einnehmen oder modifizieren. Bei den Patienten der Kohorten 2 und 3, muss die Medikation mit ACEi und ARB wie vor der Studie beibehalten werden. • Ergänzung zu Studienabbruchkriterien durch Bluthochdruck mit systolischem Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischem Blutdruck > 110 mmHg zu jedem Zeitpunkt während der Studie, wenn der Patient mindestens drei blutdrucksenkende Medikamente einnimmt. Serummagnesiumspiegel < 1,0 mg/dl (< 0,42 mmol/l), sowie Urin ACR ≥ 10.000 mg/g • Ergänzung der Gründe zum Re-Screening von Patienten durch GFR und ACR nach Ermessen des Prüfarztes • Ergänzung des Serummagnesiumspiegel-Tests durch Lokallabor, bei den Patienten, die den Wiederholungstest am gleichen Tag beim Screening brauchen, um die Eignungskriterien zu treffen (ausschließlich Kohorte 3)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Alter 30 – 80 Jahre beim Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), diagnostiziert nach dem 30. Lebensjahr, der mit oralen Medikamenten oder Insulin für mindestens ein Jahr vor dem Screening behandelt wurde • Chronische Niereninsuffizienz: eGFR 15 -< 60 ml/min/1,73m^2 beim Screening, basierend auf dem Serum-kreatininspiegel des Zentrallabors (ausgenommen sind Patienten mit Hyperkaliämie bei S1, deren Eignung anhand vom eGFR-Wert [Lokallabor], errechnet mit Hilfe von CKD-EPI oder MDRD-Gleichung, bestimmt wird) • Urin ACR: o Kohorten 1 und 2: Urin ACR ≥ 30 mg/g beim Screening (S1) und MW von ACR ≥ 30 mg/g zum Anfang der Run-in-Periode (R0), basierend auf bis zu drei ACR-Werten, beginnend bei S1 und endend bei R0 Visite o Kohorte 3: Nicht zutreffend • sK (Lokallabor) o Kohorten 1 und 2: 4,3 - 5,0 mmol/l beim Screening (S1); und 4,5 - 5,0 mmol/l bei R0; und > 5,0 -< 6,0 mmol/l bei der Randomisierung (Baseline, T0 Visite) o Kohorte 3: > 5,0 -< 6,0 mmol/l bei S1 oder R0 nach der Bestätigung am gleichen Tag • Behandlung mit ACEi und/oder ARB für mindestens 28 Tage vor dem Screening • Jeder Patient mit der Historie des Bluthochdrucks muss den mittleren systolischen Blutdruck > 130 - ≤ 180 mmHg und den mittleren diastolischen Blutdruck > 80 - ≤ 110 mmHg (im Sitzen) beim Screening und R0 aufweisen. Während die Patienten der Kohorten 1 und 2 einen diagnostizierten Bluthochdruck haben müssen, um in die Studie aufgenommen zu werden, können die Patienten der Kohorte 3 ohne der Historie des Bluthochdrucks aufgenommen werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Frauen im gebärfähigen Alter müssen nicht Stillen, einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening aufweisen und müssen auf eine sehr effektive Verhüttungsform für mindestens drei Monate vor der Einnahme von Patiromer während der Studie und einen Monat nach dem Studienende zurückgreifen • Unterschriebene Einwilligungserklärung vor der Teilnahme an der Studie **Ausschlusskriterien** Patienten müssen nicht jedes dieser Kriterien erfüllen • Diabetes mellitus Typ 1 • HbA1c > 12 % bei S1 (außer Patienten der Kohorte 3, die bei S1 bereits hyperkaliämisch sind) • Notfallbehandlung von T2DM innerhalb der letzten drei Monate • Systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg zu jedem Zeitpunkt des Screenings oder Run-in-Periode oder bei Baseline T0 Visite • Serummagnesiumspiegel des Zentrallabors < 1,4 mg/dl (< 0,58 mmol/l) beim Screening (die Evaluierung von Patienten der Kohorte 3 erfolgt anhand des Serummagnesium-spiegels des Lokallabors) • Urin ACR (Zentrallabor) ≥ 10.000 mg/g beim Screening (außer Patienten der Kohorte 3, die bei S1 bereits hyperkaliämisch sind) • Bestätigte Diagnose oder Historie der Nierenarterienstenose (uni- oder bilateral) • Diabetische Gastroparese • Nichtdiabetische chronische Niereninsuffizienz • Historie einer Darmobstruktion, Schluckstörungen, schwerwiegende gastrointestinale Störungen oder eine gastrointestinale Großoperation (z. B. Kolektomie) • Gegenwärtige Diagnose einer NYHA-Klasse III oder IV Herzinsuffizienz • BMI ≥ 40 kg/m^2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Jedes, der folgenden Ereignisse, die während der zwei Monate vor dem Screening aufgetreten sind: instabile Angina nach Beurteilung des Prüfarztes, schwerwiegendes akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall, Behandlung mit jeglicher intravenöser Herzmedikation • Nierentransplantation oder voraussichtliche Nierentransplantation während der Teilnahme an der Studie • Gegenwärtig an Krebs erkrankt, unter einer Krebstherapie oder Historie einer Krebserkrankung in den letzten zwei Jahren mit Ausnahme von nicht-melanozytischem Hautkrebs, der als geheilt gilt • Historie einer Alkoholabhängigkeit oder Drogenmissbrauchs innerhalb eines Jahres • Leberenzymwerte (ALT, AST) mehr als drei Mal so hoch wie normal bei S1 (außer Patienten der Kohorte 3 mit Hyperkaliämie bei S1, die Lokallaborwerte von ALT und AST haben werden) • Schleifen- und Thiazid-Diuretika oder andere blutdrucksenkende Medikation (Calciumkanalblocker, Beta-Blocker, Alphablocker oder zentral wirkende Mittel), die nicht stabil für mindestens 28 Tage vor dem Screening eingenommen wurde oder während der Studienteilnahme nicht stabil bleibt • Gegenwärtige Einnahme von Polymer-basierten Medikamenten (z. B.: Sevelamer, Natriumpolystyrolsulfonat, Colesevelam, Colestipol, Cholestyramin), Phosphatbinder (z. B.: Lanthancarbonat), oder andere Kaliumbinder oder deren voraussichtlicher Bedarf während der Studienteilnahme • Gegenwärtige Einnahme von Lithium

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einnahme von kaliumsparenden Medikamenten, einschließlich Aldosteron-Antagonisten (z. B.: Spironolacton), kaliumergänzende Arzneimittel, Bikarbonat oder Backsoda in den letzten sieben Tagen vor dem Screening • Benutzung eines der Prüfpräparate innerhalb der 30 Tage oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem was länger ist, vor dem Screening • Die Unfähigkeit das Prüfpräparat einzunehmen oder nach Ermessen des Prüfarztes, die Unfähigkeit das Protokoll zu befolgen • Nach Ermessen des Prüfarztes jeder medizinische Zustand, unkontrollierte systemische Erkrankung oder ernste interkurrente Erkrankung, die die Studienbefolgung signifikant erschweren oder die Sicherheit des Patienten in Gefahr bringen würde oder eine Auswirkung auf die Validität der Studienergebnisse haben würde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch, 48 Studienzentren in fünf Ländern: Kroatien, Georgien, Ungarn, Serbien, Slowenien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Run-in:** Dauer bis zu vier Wochen Diese Periode sieht die Behandlung mit ACEi und /oder ARB, mit oder ohne Spironolacton (bis zu 50 mg/d) vor bis der Blutdruck des Patienten unter Kontrolle ist oder eine Hyperkaliämie entwickelt wird. <u>Bei der R0 Visite:</u> • Patienten mit sK (Lokallabor) <4,5 mmol/l werden den Screening-Fehlern zugeordnet • Patienten mit sK (Lokallabor) 4,5 - 5,0 mmol/l, eGFR (Zentrallabor) 15 -< 60 ml/min/1,73 m^2, mittlerem R0 ACR ≥ 30 mg/g, systolischem Blutdruck > 130 - ≤ 180 mmHg und diastolischem Blutdruck > 80-≤ 110 mmHg und, die alle anderen Einschlusskriterien außer Hyperkaliämie erfüllen beginnen die Run-in-Periode und werden den Kohorten 1 oder 2 zugeordnet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit sK >5,0 -< 6,0 mmol/l (bestätigt durch den Wiederholungstest am gleichen Tag), eGFR (Zentrallabor) 15-< 60 ml/min/1,73 m^2, die alle anderen Einschlusskriterien außer Hyperkaliämie erfüllen werden der Kohorte 3 zugeordnet, R0 Visite wird in T0 Visite umgewandelt und die fangen die zugewiesene Patiromerbehandlung an • Patienten mit sK (Lokallabor) ≥6 mmol/l (bestätigt durch den Wiederholungstest am gleichen Tag) werden den Screening-Fehlern zugeordnet und werden nach Ermessen des Prüfarztes weitergeleitet Kohorte 1: Patienten brechen die Einnahme von allen ACEi und/oder ARB ab und fangen die Einnahme von Losartan 100 mg/d an. Kohorte 2: Beibehalten der ACEi und /oder ARB-Medikation und Beginn der Einnahme von Spironolacton 25 mg/d. Kohorten 1 und 2: den Patienten wird nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt Nicht-RAASi und blutdrucksenkende Medikamente hinzuzufügen oder zu modifizieren, die den sK nicht beeinflussen (z. B.: Calciumkanal- oder Alphablockern oder Alpha-2-Agonisten). Bei dem Erstauftreten des sK ≥ 6,0 mmol/l nach R0 Visite (R1 bis R3 Visiten) bei den Patienten, fangen diese die Behandlungsinitiierungsperiode mit Patiromer an. Patienten mit sK ≥ 6 mmol/l zu jedem Zeitpunkt der Run-in Periode nach R0 Visite (bestätigt durch den Wiederholungstest am gleichen Tag) werden den Screening-Fehlern zugeordnet, brechen die Studie ab und werden nach standard of care behandelt. Kein Re-Screening möglich. Patienten mit sK ≥ 6 mmol/l bei der T0 werden den Screening-Fehlern zugeordnet. Kein Re-Screening möglich. Patienten, die den Screening- oder Aufnahme-Fehlern nach der Initiierung von Losartan und/oder Spironolacton zugeordnet wurden, brechen die Studienmedikation ab und kommen zu der außerplanmäßigen Visite innerhalb von drei bis sieben Tagen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsinitiierungsperiode mit Patiromer (T0-T9): Allen Patienten wird nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt Nicht-RAASi und blutdrucksenkende Medikamente hinzuzufügen oder zu modifizieren, die den sK nicht beeinflussen (z. B.: Calciumkanal- oder Alphablockern oder Alpha-2-Agonisten). Wenn die Patienten einen symptomatischen niedrigen Blutdruck oder systolischen Blutdruck < 110 mmHg (mit oder ohne Symptome) entwickeln, muss die Nicht-RAASi-Therapie reduziert oder abgebrochen werden. Patienten, die Spironolacton einnehmen, muss die Spironolacton-Dosis vor der Modifizierung der Nicht-RAASi-Therapie geändert werden. Patienten der Kohorte 1, die bei R0 Losartan 100 mg/d bekommen haben, behalten die Medikation bei. Für Patienten der Kohorten 2 und 3 müssen die Dosen von der vor der Studie eingenommenen ACEi und /oder ARB unverändert bleiben. Kohorten 1 und 2: T0 Visite, wenn sK >5,0 - < 6,0 mmol/l während der Run-in-Periode Kohorte 3: T0 Visite, wenn sK >5,0 - < 6,0 mmol/l während der Run-in-Periode oder entweder bei S1 oder R0 Visiten Geeignete Patienten werden einem der beiden Strata zugeordnet. Nach der Randomisierung der Anfangsdosis von Patiromer beginnen alle Patienten die Behandlung am Abend des Tages eins nach der T0 Visite. Patiromer wird mit den Mahlzeiten eingenommen. **Stratum 1**: Patienten mit sK zu Beginn der Studie > 5,0-5,5 mmol/l Patiromer 8,4 g/d, oral, als geteilte Dosis, zwei Mal täglich Losartan 100 mg/d, oral einmal täglich Spironolacton 25 mg/d oder bis zu 50 mg/d, oral, einmal täglich **Stratum 1**: Patienten mit sK zu Beginn der Studie > 5,0 - 5,5 mmol/l Patiromer 16,8 g/d, oral, als geteilte Dosis, zwei Mal täglich Losartan 100 mg/d, oral einmal täglich Spironolacton 25 mg/d oder bis zu 50 mg/d, oral, einmal täglich **Stratum 1**: Patienten mit sK zu Beginn der Studie > 5,0 - 5,5 mmol/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Patiromer 25,2 g/d, oral, als geteilte Dosis, zwei Mal täglich
		Losartan 100 mg/d, oral einmal täglich
		Spironolacton 25 mg/d oder bis zu 50 mg/d, oral, einmal täglich
		Stratum 2: Patienten mit sK zu Beginn der Studie > 5,5 -< 6,0 mmol/l
		Patiromer 16,8 g/d, oral, als geteilte Dosis, zwei Mal täglich
		Losartan 100 mg/d, oral einmal täglich
		Spironolacton 25 mg/d oder bis zu 50 mg/d, oral, einmal täglich
		Stratum 2: Patienten mit sK zu Beginn der Studie > 5,5 -< 6,0 mmol/l
		Patiromer 25,2 g/d, oral, als geteilte Dosis, zwei Mal täglich
		Losartan 100 mg/d, oral einmal täglich
		Spironolacton 25 mg/d oder bis zu 50 mg/d, oral, einmal täglich
		Stratum 2: Patienten mit sK zu Beginn der Studie > 5,5 -< 6,0 mmol/l
		Patiromer 33,6 g/d, oral, als geteilte Dosis, zwei Mal täglich
		Losartan 100 mg/d, oral einmal täglich
		Spironolacton 25 mg/d oder bis zu 50 mg/d, oral, einmal täglich
		Titrationsalgorithmus:
		Die Anfangsdosis kann bei jeder geplanten Visite beginnend am Tag drei und endend am Tag 50 titriert werden. Der Algorithmus ist so ausgelegt, dass sK 4,0 - 5,0 mmol/l beibehalten wird.
		Tag drei T1 Visite:
		Patiromer-Dosis wird nur dann angepasst, wenn bei dieser Visite sK
		• 5,8 -< 6,2 mmol/l-Dosiserhöhung auf 60 g/d. Der Patient muss zur Visite einen Tag später kommen, um sK-Wert zu kontrollieren. Wenn bei dieser Visite sK um ≥ 0,4 mmol/l im Vergleich zum Tag drei gefallen ist
		  o Ja: keine Änderung der 60 g/d Dosis. Nächste Visite Tag acht, T2
		  o Nein: Abbruch der Studie, weitere Behandlung nach standard of care für Hyperkaliämie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• < 3,5 mmol/l-Dosissenkung bis zu 10 g/d oder bis auf 0 g/d, wenn der Patient eine gegenwärtige Dosis von 10 g/d hat. Der Patient muss zur Visite einen Tag später kommen, um sK-Wert zu kontrollieren. Wenn bei dieser Visite sK o < 3,5 mmol/l Abbruch der Studie, weitere Behandlung nach standard of care für Hyperkaliämie o 3,5 -< 4,0 mmol/l: Dosissenkung bis auf 0 g/d (außer bei den Patienten, die bereits die minimalste Dosis von 0 g/d haben und die Studie abbrechen müssen). Nächste Visite Tag acht, T2 o ≥ 4,0 mmol/l: keine Änderungen der Patiromer-Dosis. Nächste Visite Tag acht, T2 <u>Tag acht (T2), Tag 15 (T3), Tag 22 (T4), Tag 29 (T5), Tag 36 (T6), Tag 43 (T7), und</u> Tag 50 (T8) Visiten: Wenn sK 4,0 - 5,0 mmol/l, keine Dosistitration wird gebraucht, der Patient macht mit der gleichen Patiromer-Dosis bis zur nächsten geplanten Visite weiter. Patiromer-Dosis wird nur dann angepasst, wenn sK: • > 5,5 -< 6,2 mmol/l-Wenn sK um ≥ 0,4 mmol/l im Vergleich zur letzten geplanten Visite vor einer Woche gefallen ist o Ja: Dosiserhöhung um 10 g/d (außer bei den Patienten, die bereits die Höchstdosis von 60 g/d haben und die Studie abbrechen müssen) o Nein: Dosiserhöhung um 10 g/d (außer bei den Patienten, die bereits die Höchstdosis von 60 g/d haben und die Studie abbrechen müssen). Der Patient muss zur Visite eins, zwei oder drei Tage später nach Ermessen des Prüfarztes kommen. Wenn bei dieser Visite sK um ≥ 0,4 mmol/l im Vergleich zur letzten geplanten Visite gefallen ist:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Ja: keine Änderung der Patiromer-Dosis ▪ Nein: Abbruch der Studie • > 5,0 - 5,5 mmol/l-Wenn sK um ≥ 0,4 mmol/l im Vergleich zur letzten geplanten Visite vor einer Woche gefallen ist o Ja: Keine Änderung der Patiromer-Dosis o Nein: Dosiserhöhung auf 10 g/d (außer bei den Patienten, die bereits die Höchstdosis von 60 g/d haben und die Studie abbrechen müssen) • 3,5 -< 4,0 mmol/l-Dosissenkung bis auf 10 g/d (außer bei den Patienten, die bereits die minimalste Dosis von 0 g/d haben und die Studie abbrechen müssen) • < 3,5 mmol/l-Dosissenkung bis auf 10 g/d oder 0 g/d (wenn die Patienten eine Dosis von 10 g/d haben). Die Patienten, die bereits die minimalste Dosis von 0 g/d haben müssen und die Studie abbrechen Wenn sK < 3,5 mmol/l bei zwei aufeinander folgenden geplanten Visiten unabhängig von der Patiromer-Dosis bleibt, muss der Patient die Studie abbrechen und zu Follow-up Visiten erscheinen. **Langzeiterhaltungsperiode (Woche acht [T9] bis Woche 52 [M11]):** Monatliche Visiten, wenn der Patient bei der T9 Visite für stabil befunden wird. Falls die zusätzliche Erniedrigung des Blutdrucks erwünscht ist, um die Werte von systolischem Blutdruck < 130 mmHg oder diastolischem Blutdruck < 80 mmHg zu erreichen, sollen folgende Änderungen der Begleitmedikation vorgenommen werden: • Kohorte 1: nur Losartan 100 mg/d, ACEi können hinzugefügt werden und auf ein Maximum der erlaubten Dosis erhöht werden • Kohorte 2 und 3: o Die Dosis von ACEi und/oder ARB, die vor der Studie eingenommen wurden, muss auf ein Maximum der erlaubten Dosis erhöht werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Neue ACEi und/oder ARB müssen verabreicht werden und auf ein Maximum der erlaubten Dosis erhöht werden • Spironolacton muss mit der Dosis von 25 mg/d angefangen oder bis auf 50 mg/d erhöht werden • Calciumkanal- oder Betablocker können hinzugefügt werden • Diuretika können bei Bedarf zur Volumen- oder Blutdruckkontrolle angewendet werden Die Patiromer-Dosis kann bei jeder geplanten Visite, beginnend bei der T9 Visite und endend bei der Woche 51 titriert werden. Wenn die Dosis angepasst ist, wird die neue Dosis am Abend des Titrationstages begonnen. **Titrationsalgorithmus:** Wenn sK 3,8 - 5,0 mmol/l bei T9 und M1-M11 Visiten ist, wird keine Titration benötigt und der Patient macht mit der bestehenden Dosis bis zur nächsten geplanten Visite weiter. Patiromer-Dosistitration bei den T9, M1-M10 Visiten basiert auf folgenden sK-Werten: • sK ≥ 6,5 mmol/l (bestätigt durch Wiederholungstest)-Abbruch der Studie. Behandlung der Hyperkaliämie nach standard of care nach Ermessen des Prüfarztes • sK 6,0 -< 6,6 mmol/l-Dosiserhöhung auf 10 g/d oder mehr (nach Ermessen des Prüfarztes) bis zu einem Maximum von 60 g/d (außer Patienten, die bereits eine maximale Dosis von 60 g/d bekommen, die die Studie abbrechen müssen). EKG muss gemacht werden. RAASi-Therapie soll mit der gleichen Dosis beibehalten werden. Der Patient soll zur geplanten Sicherheits-Pflichtvisite (erste Visite) eins, zwei oder drei Tage später erscheinen und es kann eine weitere Visite nach sieben Tagen durchgeführt werden, falls die Patiromer-Dosis erhöht wurde. Wenn bei der ersten Sicherheits-Pflichtvisite (eins, zwei oder drei Tage später) sK:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o ≥ 6,5 mmol/l-Abbruch der Studie o 6,0 -< 6,6 mmol/l-entweder ▪ Keine Änderung der Patiromer-Dosis. Senkung der RAASi-Dosis und prüfen des sK bei der zweiten Visite (sieben Tage nach der Patiromer-Dosiserhöhung) oder ▪ Abbruch der Studie und Behandlung der Hyperkaliämie nach standard of care Bei der zweiten Sicherheits-Pflichtvisite müssen die Patienten, die an der Studie weiterhin teilnehmen zu den wöchentlichen Erhaltungsvisiten zurückkehren und die Dosisanpassung soll nach diesem Algorithmus erfolgen. Wenn die Patienten die gleiche Patiromer-Dosis bei drei aufeinanderfolgenden Visiten aufweisen, können sie die monatlichen Visiten wiederaufnehmen. • > 5,5 -< 6,0 mmol/l-Dosiserhöhung auf 10 g/d (außer Patienten, die bereits eine maximale Dosis von 60 g/d bekommen, die die Studie abbrechen müssen). Der Patient soll nach einer Woche zur Dosisanpassung nach Algorithmus erscheinen • > 5,5 - 5,5 mmol/l-Keine Änderung der Patiromer-Dosis. Der Patient soll in einer Woche zur Visite erscheinen. Wenn bei der Visite: o sK > 5,5-5,5 mmol/l-Dosiserhöhung auf 10 g/d. Der Patient soll in einer Woche zur Dosisanpassung nach Algorithmus erscheinen o sK ≤ 5,5 oder > 5,5 mmol/l-Dosisanpassung nach Algorithmus • 3,5 -< 3,8 mmol/l-Keine Änderung der Dosis. Der Patient soll in einer Woche zur Visite erscheinen. Wenn bei der Visite:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o sK 3,5 -< 3,8 mmol/l-Dosissenkung auf 10 g/d (außer Patienten, die bereits eine minimale Dosis von 0 g/d haben, die die Studie abbrechen müssen). Der Patient soll in einer Woche zur Dosisanpassung nach Algorithmus erscheinen o sK < 3,5 oder ≥ 3,8 mmol/l-Dosisanpassung nach Algorithmus • < 3,5 mmol/l-Dosissenkung 0 g/d (außer Patienten, die bereits eine minimale Dosis von 0 g/d haben, die die Studie abbrechen müssen). EKG muss gemacht werden. Der Patient soll zu zwei geplanten Sicherheits-Pflichtvisiten eins, zwei oder drei Tage (erste Visite) und sieben Tage (zweite Visite) nach der Dosissenkung erscheinen. Wenn sK: o < 3,5 mmol/l bei einer der Visiten- Abbruch der Studie. Die Behandlung der Hyperkaliämie nach Standard of Care nach Ermessen des Prüfarztes o ≥ 3,5 mmol/l bei beiden Visiten-Der Patient soll an der Studie weiter teilnehmen und zu den wöchentlichen Erhaltungsvisiten zurückkehren, wenn die Patiromer-Dosis nach dem Algorithmus angepasst wird. Sobald der Patient für stabil befunden wird, darf er zu den monatlichen Visiten zurückkehren o Patienten, die bei einer Dosis von 0 g/d innerhalb von vier wöchentlichen Visiten bleiben, müssen die Studie abbrechen **Follow-up und Abbruch der Behandlung:** • Patienten mit sK ≤ 5,0 mmol/l brechen die Einnahme von Patiromer ab, führen aber die RAASi-Therapie für zusätzliche 28 Tage weiter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit End-sK > 5,0 mmol/l brechen die Einnahme von Patiromer und RAASi ab
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien (T0-T9 Visiten)** Mittlere Veränderung des sK zu Beginn der Studie bis zu Woche vier oder vor der Initiierung der Dosistitration von Patiromer (falls vor der Woche vier erfolgt) **Sekundäre Zielkriterien (T0-T9 Visiten)** • Mittlere Veränderung des sK zu Beginn der Studie bis zu Woche acht oder vor dem Anfang der Dosistitration von Patiromer • Anteil Patienten, die die Anfangsdosis Patiromer in Woche vier und acht beibehalten • Mittlere Veränderung des sK Baseline bis zu den Post-Baseline Visiten • Mittlere Veränderung des sK vom Ende der Patiromer Behandlung bis zu den Follow-up Visiten • Anteil Patienten, die eine Dosistitration von Patiromer benötigen • Anteil Patienten, die eine stabile Patiromer-Dosis (definiert als gleichbleibende Dosis auf drei aufeinanderfolgenden Visiten) zum Ender der Woche acht erreichen • Mittlere Zeit bis zum ersten sK im Bereich von 4,0 - 5,0 mmol/l • Mittlere Zeit bis zur ersten Patiromer-Dosistitration • Mittlere Anzahl von Patiromer Titrationen • Anteil Patienten, die den sK im Bereich von 3,5 - 5,5 mmol/l bei der Visite und während der gesamten Studien-behandlungszeit beibehalten • Anteil Patienten, die dem sK im Bereich von 4,0 - 5,0 mmol/l bei der Visite und während der gesamten Studien-behandlungszeit beibehalten • Anteil Patienten, die die Studie wegen zu hohem sK unterbrechen, entsprechend den Widerrufskriterien • Mittlere Änderung des Blutdrucks von Run in (R0) bis Woche vier und acht • Mittlere Änderung des ACR von R0 bis Woche vier und acht • Anteil Patienten mit einer Abnahme des ACR um ≥ 35 % von R0 bis Woche vier und acht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil Patienten mit ACR ≥ 500 mg/g bei R0, die einen ACR < 500 mg/g in der Woche vier und acht erreicht haben • Anteil Patienten mit ACR ≥ 300 mg/g bei R0, die einen ACR < 300 mg/g in der Woche vier und acht erreicht haben **Explorative Zielkriterien (T0-T9 Visiten)** Veränderung der Blut- und Urinbiomarker von R0 bis T0, Woche vier und acht **Sicherheitsendpunkte (T0-T9 Visiten)** • Inzidenz und der Schweregrad von UE • Klinische Laborwerte, Serumfluoridspiegel, Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz), Elektrokardiogramm-Parameter • Sicherheitswerte: o Anteil Patienten, auf die das Widerrufskriterium von sK < 3,5 mmol/l zutrifft o Das Auftreten von Hypomagnesiämie (Serummagnesiumspiegel < 1,8 mg/dl) **Primäre Sicherheitsendpunkte (T9 bis Woche 52)** Die Häufigkeit und der Schweregrad von UE **Sekundäre Sicherheitsendpunkte (T9 bis Woche 52)** • Anteil Patienten, auf die das Widerrufskriterium von sK < 3,5 mmol/l zutrifft • Klinische Laborwerte, Serumfluoridspiegel, Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz), Elektrokardiogramm-Parameter • Das Auftreten von Hypomagnesiämie (Serummagnesiumspiegel < 1,8 mg/dl) • Das Auftreten von kardiovaskulären und renalen Ereignissen • Mittlere Änderung von HbA1c von R0 zu den Monaten sechs und zwölf **Zielkriterien (T9. Bis Woche 52)** • Interpolierte Zeit in der sK im Bereich von 3,8 - 5,0 mmol/l über die gesamte Dauer der Langzeiterhaltungsperiode bleibt • Anteil Patienten mit sK unterhalb, innerhalb oder oberhalb der verschiedenen Bereiche bei der Visite • Mittlere Veränderung des sK Baseline bis zu den Post-Baseline Visiten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mittlere Veränderung des sK vom Ende der Patiromer Behandlung bis zu den Follow-up Visiten • Anteil Patienten, die die Studie wegen zu hohem sK unterbrechen, entsprechend den Widerrufskriterien • Patiromer Dosen bei Visiten • Anzahl und Art der Patiromer Titrationen bei der Visite • Mittlere Änderung des Blutdrucks von Run in (R0) bis Monat sechs und zwölf • Mittlere Änderung von eGFR von R0 bis Monat sechs und zwölf • Mittlere Änderung des ACR von R0 bis Monat sechs und zwölf • Anteil Patienten mit einer Abnahme des ACR um ≥ 35 % von R0 bis Monat sechs und zwölf • Anteil Patienten mit ACR ≥ 500 mg/g bei R0, die einen ACR < 500 mg/g in den Monaten sechs und zwölf erreicht haben • Anteil Patienten mit ACR ≥ 300 mg/g bei R0, die einen ACR < 300 mg/g in den Monaten sechs und zwölf erreicht haben **Explorative Zielkriterien (T9 bis Woche 52 Visiten)** Veränderung der Blut- und Urinbiomarker von R0 bis Monat sechs und zwölf
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Zielkriterien, die im CSR (Clinical Study Report) jedoch nicht im CSP (Clinical Study Protocol) definiert sind:** • Mittlere Änderung von sK vom Ende der Patiromer Behandlung während der Behandlungsinitiierungsperiode bis Follow-up Visiten. ITT Population: Studienteilnehmer, die die Studie während oder am Ende der Behandlungsinitiierungsperiode abgebrochen haben und der Follow-up Periode beigetreten sind. • sK-Werte innerhalb der spezifischen Bereiche während der Behandlungsinitiierungsperiode. • Die Dauer (in Tagen) von bestätigtem stabilem sK bei den Studienteilnehmern, die ein sK im Bereich von 4,0 - 5,0 mmol/l während der Behandlungsinitiierungsperiode erreicht haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Gemäß Protokoll-Amendment 2: 300 Patienten (50 pro Dosisgruppe), um sicherzustellen, dass mindestens 252 Patienten (42 pro Dosisgruppe) Patiromer bekommen, sowie für die Bereitstellung von primären Effektivitätsdaten zur Analyse mit angenommener nicht evaluierbarer Quote von 15 %. Der Stichprobenumfang von 42 Patienten basiert auf der Effektgröße von 0,5 für die primäre Effektivitätsmessung, Veränderung des sK von Baseline bis Woche vier oder vor der Initiierung der Dosistitration von Patiromer. Der Stichprobenumfang wird eine Teststärke von 90 % haben, um die statistisch signifikante Änderung bei Signifikanzniveau von 0,05 zu bestimmen. Diese Berechnung basiert auf dem zweiseitigen gepaarten t-Test und Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$. Tatsächlich wurden 535 Personen untersucht, davon 324 der Run-in-Periode (Kohorten 1 und 2) oder bei der Initiierung der Behandlung (Kohorte 3) beigetreten. 306 Patienten wurden zur oralen Gabe der Anfangsdosis von Patiromer randomisiert (222 im Stratum 1 und 84 im Stratum 2).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen:** Zwischenanalyse wurde im März 2012 durchgeführt, basierend auf gesammelten Daten von 120 Studienteilnehmern (ungefähr 20 pro Anfangsdosis Gruppe), die die Woche vier mit der Behandlungsvisite abgeschlossen oder vorzeitig die Studie abgebrochen und primäre Effektivitätsdaten vorliegen haben. Die durchschnittliche Veränderung des sK von Baseline zu Woche vier (oder vor der Initiierung der Anfangsdosis von Patiromer) und dessen STD für jede Anfangsdosis Gruppe wurden mit Hilfe von diesem vorläufigen Datensatz berechnet. Diese Zwischenergebnisse wurden zur Bestimmung der optimalen Anfangsdosis von Patiromer für jedes Stratum der folgenden Studien benutzt. Eine weitere Zwischenanalyse wurde im August/September 2012 durchgeführt, nachdem der letzte Studienteilnehmer die Woche acht der Initiierungsperiode abgeschlossen hat.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Vorzeitiger Studienabbruch:
		• Die Änderungen im EKG auf Grund von Hypo-oder Hyperkaliämie (z. B.: Arrhythmie, spitze T-Wellen, oder erhöhte U-Welle)
		• Die Erniedrigung von GFR auf ≤ 10 ml/min/1,73m^2 oder die Notwendigkeit der Dialyse
		• Symptomatischer niedriger Blutdruck oder systolischer Blutdruck < 110 mmHg (mit oder ohne Symptome), der nach der Senkung der Spironolacton Dosis und/oder nach dem Abbruch oder Dosiserhöhung der Nicht-RAASi-Therapie weiterhin bestehen bleibt
		• Bestätigter Bluthochdruck mit entweder systolischem Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischem Blutdruck > 110 mmHg (wiederholt 30 Min nach der ersten Messung) zu jedem Zeitpunkt der Studie oder wenn der Patient drei blutdrucksenkende Medikamente bekommt
		• Serummagnesiumspiegel < 1,0 mg/dl (< 0,42 mmol/l)
		• Urin ACR ≥ 10.000 mg/g
		• Tod
		• Therapie-bedingte SUE
		• Schwangerschaft
		• Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung
		• sK bezogene Abbruchskriterien: Der Patiromer Titrationsalgorithmus schreibt den Abbruch der Studie anhand von bestimmten sK-Werten vor, der Patient tritt der Follow-up Periode bei, basierend auf seinem letzten sK-Wert:
		  o sK ≥ 6,5 mmol/l Abbruch der Studie
		  o Hoher Kalium-Wert. Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten. Die Behandlung umfasst die intravenöse Gabe von Calciumgluconat- oder Calciumchlorid-Lösung, Natriumbicarbonat-Lösung und/oder orale oder parenterale Gabe von Glukose mit schnell wirkendem Insulin-Präparat. Diese vorübergehenden Maßnahmen müssen nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bedarf wiederholt werden. Die Kationenaustauschharze wie Natrium- oder Calciumpolystyrolsulfonate können oral oder rektal verabreicht werden. Persistierende Hyperkaliämie kann zur Dialyse führen o sK < 3,5 mmol/l: Abbruch der Studie o Niedriger Kalium-Wert. Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes o Patienten, die bereits bei einer der Visiten T2 - T9 die maximale Patiromer Dosis 60 g/d oder die minimale Patiromer Dosis 0 g/d bekommen und deren sK-Werte eine Dosisanpassung erfordern, müssen die Studie abbrechen • UE • Protokollverletzung • Non-Compliance von Patienten: mangelnde Befolgung von Studienmedikation oder Studienvisiten. • Entscheidung des Prüfarztes: (z. B.: Die Unterbrechung der Studie ist nach Ermessen des Prüfarztes im Sinne des Patienten; der Bedarf nach verbotenen Medikation). • Patient lost to Follow-up • Andere Gründe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung und Zuordnung des Prüfpräparates über ein IXRS (Interactive Voice/Web Responding System)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jede Kohorte wird nach Baseline sK stratifiziert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Übermittlung der Zuteilung** Durch IXRS **Allocation Concealment** Methodenimmanent durch IXRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	**Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IXRS **Aufnahme in die Studie** Durch Prüfarzt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) offen b) offen c) offen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Studienteilnehmer wurden einem der beiden Strata anhand deren Baseline sK zugeteilt und starteten die Behandlung mit Patiromer in Form einer oralen Suspension mit dem Zuteilungsverhältnis 1:1:1.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Studienpopulation** <u>Sicherheitspopulation:</u> Alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Patiromer in Form einer oralen Suspension bekommen haben. Die Zuteilung der Studienteilnehmer zu der jeweiligen Anfangsdosis erfolgte anhand von der eigentlich verabreichen Anfangsdosis. Alle Sicherheitsergebnisse basieren auf diesem Analysesatz. <u>Intention-To-Treat Population (ITT):</u> Alle Studienteilnehmer, die zu einer von drei Anfangsdosen innerhalb jedes Stratums randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Patiromers in Form einer oralen Suspension bekommen haben. Primäre und sekundäre Effektivitätsanalysen basieren auf dieser Population. <u>Per-Protocol Population (PP):</u> Alle Studienteilnehmer der ITT-Population, die sich an die Einnahme von Patiromer in Form einer oralen Suspension gehalten haben, (d. h. 80-120 % der verabreichten Dosis) und keine wichtigen Abweichungen vom Protokoll gehabt haben. Generell beziehen sich alle Zahlen, Abbildungen und Tabellen auf die zugeteilte Anfangsdosis von Patiromer in Form einer oralen Suspension innerhalb jedes Stratums sowie auf jeden einzelnen Studienteilnehmer innerhalb des Stratums. Die quantitativen Variablen wurden zusammengefasst, um den Stichprobenumfang der Population, Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten, MW, STD, Median, Minimum und Maximum anzugeben. Die qualitativen Variablen wurden durch den Stichprobenumfang der Population, Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten, Anzahl der Studienteilnehmer in jeder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kategorie und den prozentualen Anteil der Studienteilnehmer in jeder Kategorie zusammengefasst. Soweit nicht anders benannt, basiert der Nenner zur Bestimmung des prozentuellen Anteils der Studienteilnehmer in jeder Kategorie auf der Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten. Bestimmung der statistischen Signifikanz für ausgewählte Baselinecharakteristika sowie Effektivitäts-Parameter erfolgte zweiseitig unter Verwendung von α = 0,5. P-Werte wurden für alle statistischen Tests berichtet. Der Interaktionseffekt war zweiseitig und wurde unter Verwendung von α = 0,10 durchgeführt. **Analyse der primären und sekundären Effektivität-Endpunkte für Stratum 1 und Stratum 2:** • Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Behandlungsfaktor und dem Baseline sK als Einflussgrößen • Kleinste-Quadrat-Schätzung für die mittlere Veränderung jeder Behandlungsgruppe und der korrespondierende 95 %-KI werden dargestellt • Ein 95 %-KI der paarweisen Differenz zwischen jeglichen zwei Dosisgruppen und die mittlere Veränderung des sK wurden durchgeführt bzw. berechnet • Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM Mixed-Effect Model Repeated Measure) wurde zur Analyse der logarithmisch transformierten ACR-Werte verwendet • Für die Analyse von dichotomen Ergebnissen wird der zweiseitige exakte Fischer-Test für den Gesamtvergleich zwischen allen Dosisgruppen verwendet • Der Zweistichproben-Gauß-Test auf zwei Proportionen zwischen zwei Patiromer-Dosisgruppen wurde durchgeführt • Gepaarter t-Test wurde verwendet, um zu testen, ob die mittlere Änderung von Baseline im sK für die kombinierte Gruppe von Studienteilnehmern von Null verschieden war • Die Behandlungsgruppen wurden mithilfe des exakten Chi-Quadrat Tests verglichen • Paarweise Vergleiche zwischen jeder randomisierten Anfangsdosis Gruppe wurden mit Logrank-Test durchgeführt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kaplan-Meier-Schätzer wurde verwendet, um den Anteil der Studienteilnehmer zu bestimmen, die einen bestimmten sK erreicht haben • Deskriptive Zusammenfassung der Daten, die in der Langzeitbehandlungsperiode erhoben wurden. Daten aller Studienzentren wurden gepoolt für die Analyse von numerischen und kategorialen Daten. **Sicherheitsbezogene Endpunkte** Sicherheitsbezogene Endpunkte bestehen aus UE, kardiovaskulären Ereignissen, renalen Ereignissen, klinischen Laborwerten, Vitalparametern, klinisch signifikanten Elektrokardiogramm-Befunden, neu beobachteten Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung und Abschlusswerten. Alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis Patiromer erhalten haben, werden bei der Analyse berücksichtigt. Die UE wurden nach standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA-Abfragen zusammengefasst. Andere Sicherheitsdaten werden tabellarisiert. Die Sterberaten werden kohortenweise mit historischen Sterberaten den United States Renal Data System (USRDS) Jahresberichten verglichen. Die Sterberaten dieser Studie sollen schätzungsweise zwischen 11 - 25 % abhängig von dem Alter, des Stadiums der chronischen Niereninsuffizienz, dem Vorhandensein von Diabetes mellitus, Bluthochdruck sowie Herzinsuffizienz liegen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären Zielkriterien wurden anhand der folgenden Subgruppen ausgewertet: • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Region (Georgien, Ungarn, Serbien)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Angaben zum Patientenfluss beziehen sich auf die gesamte Behandlungsperiode. a) Insgesamt n = 306 **Stratum 1**: n = 222 Patiromer 8,4 g/d: n = 74 Patiromer 16,8 g/d: n = 74 Patiromer 25,2 g/d: n = 74

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stratum 2: n = 84 Patiromer 16,8 g/d: n = 26 Patiromer 25,2 g/d: n = 28 Patiromer 33,6 g/d: n = 30 b) **Stratum 1:** Patiromer 8,4 g/d: n = 56 Patiromer 16,8 g/d: n = 51 Patiromer 25,2 g/d: n = 50 **Stratum 2:** Patiromer 16,8 g/d: n = 17 Patiromer 25,2 g/d: n = 21 Patiromer 33,6 g/d: n = 16 c) **Stratum 1:** Patiromer 8,4 g/d: n = 73 Patiromer 16,8 g/d: n = 72 Patiromer 25,2 g/d: n = 72 **Stratum 2:** Patiromer 16,8 g/d: n = 26 Patiromer 25,2 g/d: n = 27 Patiromer 33,6 g/d: n = 30
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Stratum 1:** Patiromer 8,4 g/d: Ausschluss (n = 18) • Patientenentscheidung (n = 6) • UE (n = 4) • Fehlende Compliance (n = 3) • Tod (n = 1) • Hoher sK (n = 1) • Niedriger sK (n = 1) • Sonstige (n = 2) Patiromer 16,8 g/d: Ausschluss (n = 23) • Patientenentscheidung (n = 12) • UE (n = 2) • Fehlende Compliance (n = 4) • Hoher sK (n = 1) • Niedriger sK (n = 1) • Abnormale Nierenfunktion (n = 2) • Sonstige (n = 1) Patiromer 25,2 g/d: Ausschluss (n = 24) • Patientenentscheidung (n = 5) • UE (n = 7) • Fehlende Compliance (n = 3) • Protokollverletzung (n = 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hoher sK (n = 1) • Niedriger sK (n = 1) • Tod (n = 4) • Sonstige (n = 2) **Stratum 2:** Patiromer 16,8 g/d: Ausschluss (n = 9) • Patientenentscheidung (n = 2) • UE (n = 2) • Hoher sK (n = 2) • Niedriger sK (n = 1) • Tod (n = 1) • Abnormale Nierenfunktion (n = 1) Patiromer 25,2 g/d: Ausschluss (n = 7) • Patientenentscheidung (n = 2) • UE (n = 2) • Tod (n = 2) • Arztentscheidung (n = 1) Patiromer 33,6 g/d: Ausschluss (n = 14) • Patientenentscheidung (n = 4) • UE (n = 2) • Hoher sK (n = 2) • Niedriger sK (n = 3) • Abnormale Nierenfunktion (n = 1) • Fehlende Compliance (n = 1) • Sonstige (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2011-Juni 2013 • Screening: bis zu zehn Tagen • Run-in: bis zu vier Wochen • Behandlungsbeginn mit Patiromer: erste acht Wochen der Behandlung • Langzeiterhaltungsperiode: zusätzliche 44 Wochen der Behandlung mit Patiromer bis zu 52 Wochen • Follow-up (nach dem Behandlungsende): eine Woche (zwei Visiten) oder vier Wochen (fünf Visiten) abhängig von dem letzten sK. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, werden durch Telefonanrufe nach dem Überlebensstatus nachverfolgt, angefangen von deren letzten Follow-up Visite bis zu einem Jahr nach der Initiierung der Behandlung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: Studienprotokoll, Studienbericht, Statistischer Analyseplan

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Die Angaben zum Patientenfluss beziehen sich auf die gesamte Behandlungsperiode.

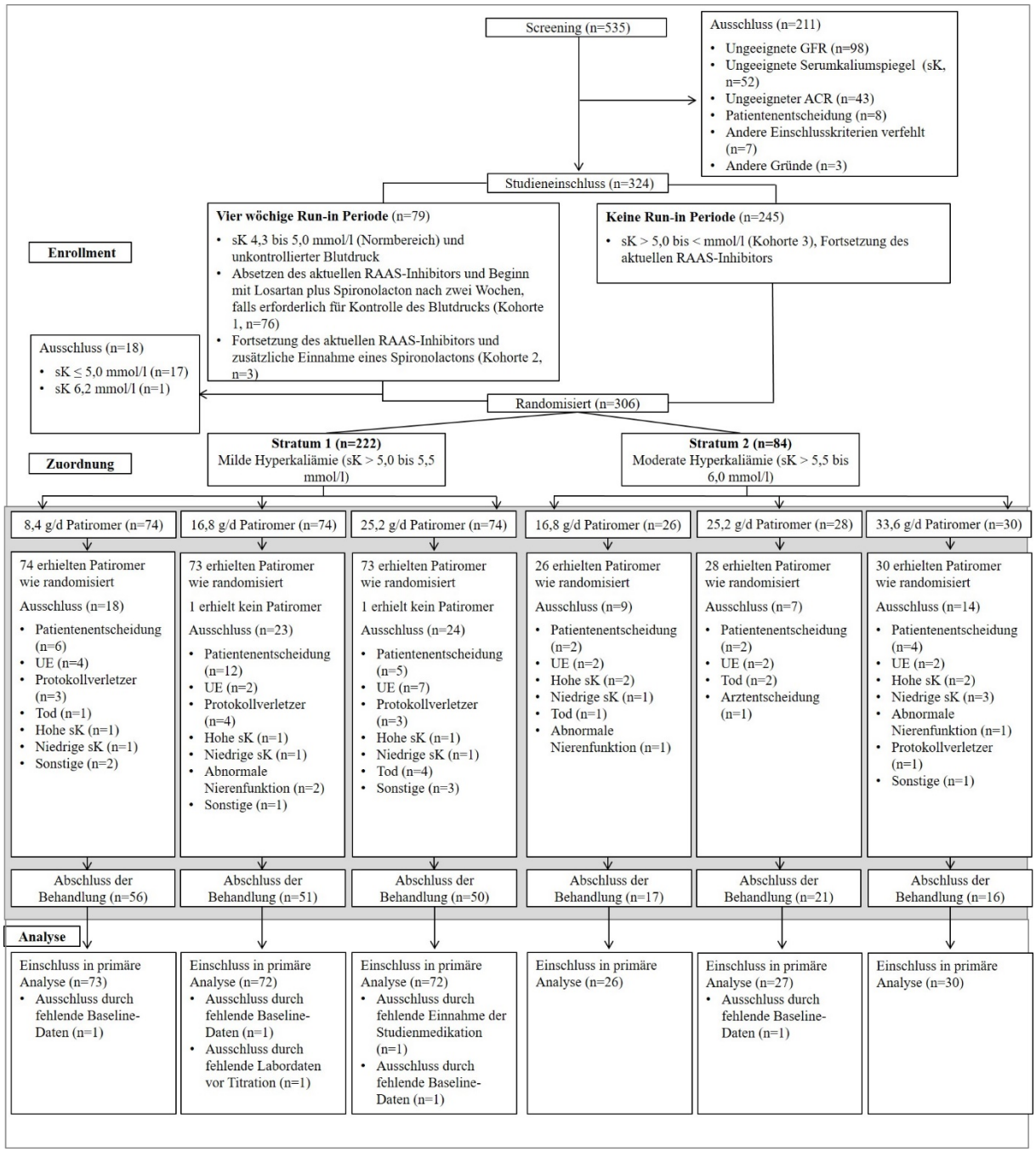


Abbildung 4-15: Patientenfluss-Diagramm Studie AMETHYST-DN

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPAL-HK.

Studie: OPAL-HK

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A (58)
Studienbericht	B (9)
Statistischer Analyseplan	C (48)
Post-hoc Analysen	D (11)
Weir et al., 2015 + Supplementary Appendix	E (56, 57)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine multizentrische, zweiphasige, einfach verblindete Phase III Studie. Die erste vier-wöchige Behandlungsperiode (Part A) war dabei einfach verblindet, einarmig und nicht randomisiert, während die zweite acht-wöchige Phase (Part B) einfach verblindet, randomisiert und aktiv kontrolliert war. Die Randomisierung auf die beiden Studienarme Patiromer und Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1.
Da Part B randomisiert war und zur Nutzenbewertung lediglich Part B herangezogen wird, wird die Studie als randomisiert geführt.
A, B, C, E

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung (Part B) wurde adäquat computergestützt (IWRS) vorgenommen.
A, B, C, E

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung (Part B) wurde zentral durch ein IWRS durchgeführt.
A, B, C, E

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wies leichte optische Abweichungen zu dem Placebo MCC auf:

- Placebo: weiß
- Patiromer: cremefarben bis hellbraun.

Zudem wurde das Placebo und Patiromer nicht in gleichen Dosen verabreicht:

- fixe Dosis Placebo von 8 g/Tag
- variable Dosis Patiromer von 8,4-50,4 g/Tag

Das Placebo wurde in einer festgelegten Dosis von 8 g/Tag verabreicht und nicht wie Patiromer in einer variablen Dosis von 8,4-50,4 g/Tag, da Dosen von 15-30 g/Tag MCC das Risiko von gastrointestinalen UE erhöhen.

Um die Verblindung der Studienteilnehmer trotz Mengen- und optischer Unterschiede zu gewährleisten, wurden die Teilnehmer in der Einverständniserklärung zur Studie informiert, dass jeder Studienteilnehmer im Verlauf der Studie einmal Patiromer erhalten würde, entweder während Part A oder Part B.

Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.

A, B, C, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine einfach verblindete Phase III Studie. Die Prüfärzte waren unverblindet, um den sK zu überwachen und ggf. eine Dosisanpassung von Patiromer oder RAASi vorzunehmen.
A, B, C, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral durch ein IWRS vorgenommen. Die Studie war einfach verblindet, wobei die auswertenden Statistiker bis zur Datenbankschließung bezüglich der Studienmedikation verblindet waren. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Da die behandelnden Personen nicht verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Im Interesse der Patientensicherheit und der Studienethik waren Algorithmen zur Anpassung der Patiromer- und RAASi-Dosis erforderlich, um die Kontrolle des sK sicherzustellen. Aus diesem Grund war eine Verblindung der Prüfärzte mit dem Design der Studie OPAL-HK nicht vereinbar. Die FDA stellte mit Schreiben vom 17.10.2015 fest, dass Design und Analyseplan der Studie die Fragestellungen adäquat beantworten.
A, B, C, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten ≥ 3,8 und < 5,5 mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK < 3,8 oder ≥ 5,5 mmol/l)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. A, B, C, D, E

Endpunkt: Anteil Patienten mit sK ≥ 5,1 mmol/l

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Anteil Patienten mit sK ≥ 5,5 mmol/l

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatten keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,1 mmol/l.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK ≥ 5,5 mmol/l

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
A, B, C, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen, gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK, auf den die RAASi-Therapie-Anpassung basierte, erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Zudem waren die Titrationsalgorithmen zur Anpassung der RAASi-Therapie a priori klar definiert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Anteil Patienten mit RAASi-Therapie: die jegliche RAASi-Dosis einnahmen oder die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatten keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen gefunden.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK, auf den die RAASi-Therapie-Anpassung basierte, erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Zudem waren die Titrationsalgorithmen zur Anpassung der RAASi-Therapie a priori klar definiert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienbehandlung bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS.
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Die Safety-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten und schließt einen Teilnehmer aus, der aufgrund nicht erfüllter Zulassungskriterien falsch randomisiert wurde und keine Studienmedikation erhalten hat. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A, B, C, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen gefunden.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft. Die Prüfärzte waren unverblindet. Die auswertenden Statistiker waren bezüglich der Studienmedikation bis zur Datenbankschließung verblindet. Das medizinische Personal, das bei der Erfassung, dem Umgang und der Verarbeitung der Blutproben involviert war, war bezüglich der Studienmedikation während der Studie verblindet und hatte keinen Zugriff auf unverblindete Daten, wie auf das IWRS. Die Blutabnahme für die Erhebung des sK erfolgte standardisiert. Des Weiteren wurde der Umgang mit hämolysierten Blutproben und Maßnahmen zur Vermeidung von falsch hohen sK-Werten detailliert im Studienprotokoll beschrieben. Der sK stellt einen Laborparameter dar, der objektiv erfasst werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mit Ausnahme eines Patienten alle randomisierten Patienten analysiert wurden und Protokollverletzer transparent dargestellt wurden und nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Kriterien für UE und deren Klassifizierung waren a priori definiert und erfolgten nach MedDRA SOC und Preferred Term bzw. SMQ. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, E

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMETHYST-DN

Studie: AMETHYST-DN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A (62)
Studienbericht	B (49)
Statistischer Analyseplan	C (52)
Post-hoc Analysen	D (50)
Bakris et al., 2015	E (67)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie AMETHYST-DN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie über 52 Wochen. Die Randomisierung in die Kohorten 1 und 2 erfolgte für die Run-in Phase computergestützt im Verhältnis 3:1. Kohorte 3 wurde ohne die Run-in Phase zu durchlaufen, direkt in die TIP randomisiert. Abhängig vom sK des Studienteilnehmers, wurden diese in zwei Strata randomisiert. Innerhalb eines Stratums, wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1:1 in eine von drei Initialdosen randomisiert.
A, B, C, E

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in die Kohorten und Strata erfolgte adäquat zentral und computergestützt mittels des IXRS.
A, B, C, E

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in die Kohorten und Strata erfolgte adäquat zentral und computergestützt mittels des IXRS.
A, B, C, E

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein offenes Design, bei der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren.
A, B, C, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein offenes Design, bei der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund von klinischer/praktischer Gegebenheiten.
A, B, C, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* wurden für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die TIP sowie die LTMP getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren.
A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral und computergestützt mittels IXRS vorgenommen. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, jedoch handelt es sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht zielführend war. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis basierend auf den sK anpassen. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt. Die Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes *Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten* wurden für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die TIP sowie die LTMP getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren.
Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der Studienbericht und das Studienprotokoll stimmen bezüglich der definierten Endpunkte überein. Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.
A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein offenes Design, bei der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund von klinischer/praktischer Gegebenheiten.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Patienten in der ITT-Population durchgeführt, welche in die LTMP eingetreten sind. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und in die LTMP übergegangen sind. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, jedoch handelt es sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht durchführbar war aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis basierend auf den sK anpassen. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.
A, B, C, E

Endpunkt: Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein offenes Design, bei der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund von klinischer/praktischer Gegebenheiten.
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes wurde post-hoc auf Basis der Patienten in der ITT-Population, welche in die LTMP eingetreten sind durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und in die LTMP übergegangen sind. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse dieses Endpunktes wurden für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc analysiert. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die TIP sowie die LTMP getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, jedoch handelt es sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht durchführbar war aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis basierend auf den sK anpassen. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes erfolgte für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die TIP sowie die LTMP getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren. Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein offenes Design, bei der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchsetzbar aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Patienten in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
A, B, C, E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, jedoch handelt es sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht durchführbar war aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis basierend auf den sK anpassen. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes erfolgte für die gesamte Behandlungsperiode post-hoc. Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die Behandlungsinitiierungsperiode sowie die Langzeitbehandlungsperiode getrennt berechnet. Die Analyse der gesamten Behandlungsperiode erfolgte analog der in den Studienunterlagen (Protokoll und statistischer Analyseplan) vorgegebenen präspezifizierten Methodik sowie statistischen Verfahren. Es liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.
A, B, C, E

Endpunkt: Sicherheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie AMETHYST-DN hatte ein offenes Design, bei der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren, da es sich um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm handelt. Die Verblindung der Prüfärzte war aufgrund des Studiendesigns und der notwendigen Dosisanpassung basierend auf den sK nicht durchführbar aufgrund von klinischer/praktischer Gegebenheiten.
A, B, C, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Patienten in der Safety-Population durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
A, B, C, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, jedoch handelt es sich bei der AMETHYST-DN um eine Dosisfindungsstudie ohne Vergleichsarm, weshalb eine Verblindung bei diesem Studiendesign nicht durchführbar war aufgrund klinischer/praktischer Gegebenheiten. Die Prüfärzte mussten die Patiromer-Dosis basierend auf den sK anpassen. Die Titrationsalgorithmen waren a priori detailliert festgelegt. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Patienten in der Safety-Population durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation. Protokollverletzer wurden transparent dargestellt und nicht aus der Analyse ausgeschlossen Die Kriterien für UE und deren Klassifizierung waren a priori definiert und erfolgten nach MedDRA SOC und Preferred Term bzw. SMQ. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als hoch eingestuft.
A, B, C, E

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: