

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Colestilan (BindRen[®])

Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Erwachsenen
mit chronischem Nierenversagen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	17
4.2.3 Informationsbeschaffung	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT.....	76
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	76
4.3.1.3.1.2 Veränderung des Serumphosphatspiegels – RCT	83
4.3.1.3.1.3 Anteil Responder – RCT	97
4.3.1.3.1.4 Veränderung des Serumkalziumspiegels – RCT.....	106
4.3.1.3.1.5 Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT	117

4.3.1.3.1.6	Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen – RCT	128
4.3.1.3.1.7	Symptomatische Hyperkalzämie – RCT	138
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT	147
4.3.1.3.1.9	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	159
4.3.1.3.1.10	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT	169
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	178
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	211
4.3.2	Weitere Unterlagen	220
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	220
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	220
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	220
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	221
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	221
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	223
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	224
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	225
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	227
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	227
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	227
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	228
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	229
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	229
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	230
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	235
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	235
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	236
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	236
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	236
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	237
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	237
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	244

4.7 Referenzliste	246
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	251
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern	258
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	261
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien.....	262
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien	263
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	264
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	365

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterium "Patientenrelevante Endpunkte"	19
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen ...	20
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen ..	21
Tabelle 4-4: In eingeschlossenen Studien berichtete patientenrelevante Endpunkte	30
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AI)	49
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AII)	50
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AI)	50
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-11: Verwendung der Studien für den Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen	53
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	77
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Veränderung des Serumphosphatspiegels“	84
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für der Veränderung des Serumphosphatspiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Veränderung des Serumphosphatspiegels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse anhand einer MRMM-Analyse in MCI-196-E08 (Woche 12)	92
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Anteil Responder“	98

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Anteil Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Veränderung des Serumkalziumspiegels“	107
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Serumkalziumspiegels“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Veränderung des Serumkalziumspiegels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Ereignisse“	118
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“	129
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	131
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Symptomatische Hyperkalzämie“	139
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Symptomatische Hyperkalzämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen“	148
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“	160
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“	170
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie MCI-196-E07	179
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie MCI-196-E10 (ITT1.7 bzw. SAF1.7).....	189
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie MCI-196-E10 (ITT2/2.7 bzw. SAF2/2.7)	197
Tabelle 4-51: Hinweise auf Effektmodifikation in den Subgruppen	210
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	221
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	222
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	223
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	225
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	225
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	226
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	227
Tabelle 4-61: Übersicht über die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen in Teilanwendungsgebiet AII.....	232
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	235
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	236
Tabelle 4-64: Zusammenhang zwischen Mortalität und Serumphosphatspiegel.....	239
Tabelle 4-65: Zusammenhang zwischen Mortalität und Serumkalziumspiegel	241
Tabelle 4-66 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	262
Tabelle 4-67 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	263
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-A01	265
Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A02	404
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A03	441

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A04	478
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A05	515
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E06	551
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E07	588
Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E08	657
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E10	695

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AI)	46
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AII)	47
Abbildung 4-3: Aufteilung der Interventionsgruppen in Studie MCI-196-E08	65
Abbildung 4-4: Entwicklung des Serumphosphatspiegels in den Studien MCI-196-A01/-A03 und -A02/-A04.....	94
Abbildung 4-5: Veränderung des Serumphosphatspiegels (Studie MCI-196-E07 und MCI-196-E10).....	95
Abbildung 4-6: Therapieabbrüche über alle Studien, die zur Zulassung eingereicht wurden	176
Abbildung 4-7: Patientenfluss MCI-196-A01.....	275
Abbildung 4-8: Patientenfluss MCI-196-A02.....	284
Abbildung 4-9: Patientenfluss MCI-196-A03.....	295
Abbildung 4-10: Patientenfluss MCI-196-A04.....	304
Abbildung 4-11: Patientenfluss MCI-196-A05.....	313
Abbildung 4-12: Patientenfluss MCI-196-E06	322
Abbildung 4-13: Patientenfluss MCI-196-E07	335
Abbildung 4-14: Patientenfluss MCI-196-E08	348
Abbildung 4-15: Patientenfluss MCI-196-E10	358
Abbildung 4-16: Patientenfluss MCI-196-J18.....	364

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(i)PTH	(Intaktes) Parathormon
AE	Adverse events (unerwünschte Ereignisse)
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
Ca x P	Kalzium x Phosphat-Ionenprodukt
CKD	Chronic kidney disease (chronische Niereninsuffizienz)
CKD-MBD	Chronic kidney disease – mineral and bone disorder (chronische Niereninsuffizienz – Mineral- und Knochenkrankheit)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
GCP	Good clinical practice
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol (in HDL-Partikeln enthaltenes Cholesterin)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol (in LDL-Partikeln enthaltenes Cholesterin)
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least squares
MRMM	Mixed model repeated measures-Analyse
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht angegeben
OR	Odds ratio (Chancenverhältnis)
PP	Per protocol (nach Protokoll)
PPD	Patients previous dose (vorherige Dosis des Patienten)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk ratio (relatives Risiko)
SAE	Severe adverse events (schwere unerwünschte Ereignisse)

SAF	Safety population (Sicherheitspopulation)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SI	Standard International
SOC	System organ class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
tid	Ter in die (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization
Δ LSM	Differenz der least squares means

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 0)
- 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen weist die Behandlung der Hyperphosphatämie mit Colestilan bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, auf.

Der Zusatznutzen von Colestilan wird hierbei gegenüber Kalziumazetat als Vergleichstherapie bestimmt, sofern dieser Wirkstoff nicht laut Fachinformation kontraindiziert ist (Teilanwendungsgebiet AI)¹. Für den Anteil der Zielpopulation, für den Kalziumazetat kontraindiziert ist, wird der Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid bestimmt (Teilanwendungsgebiet AII).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien (RCTs). Es werden patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung herangezogen, diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

Datenquellen

Für die Nutzenbewertung werden aussagekräftige RCTs herangezogen, die sämtliche der in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Der Nachweis des medizinischen Nutzens erfolgte hierbei anhand der eingeschlossenen, placebokontrollierten RCTs des pharmazeutischen Unternehmers, während für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im direkten Vergleich zu den Komparatoren Kalziumazetat und Sevelamerhydrochlorid die entsprechend aktiv-kontrollierten Studien herangezogen wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden Studien im RCT-Design, die ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von Colestilan durchgeführt wurden und (zum Nachweis des Zusatznutzens) einen Vergleichsarm mit Kalziumazetat bzw. Sevelamerhydrochlorid in der jeweils zugelassenen Dosierung enthielten sowie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichteten.

Ausgeschlossen wurden Studien sofern sie die hier genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation der Studie vorlag oder es sich um eine Mehrfachpublikation handelte.

¹ Aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) werden für die Dauertherapie - wie in Modul 3 näher erläutert - als grundsätzlich kontraindiziert angesehen.

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede einzelne der eingeschlossenen Studien beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Aspekte erfolgte getrennt auf Ebene der einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt. Die Ergebnisse wurden in den im Dossier vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen (anhand direkter Evidenz) dargelegt.

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch zu Colestilan am 22. Oktober 2012 festgestellt, dass es „bei der Patientengruppe, bei der Sevelamer als zweckmäßige Vergleichstherapie möglich ist, [darauf ankommt], dass die nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder kontraindiziert sind. Eine Behandlung mit Sevelamer ohne das Vorliegen einer Kontraindikation ist nicht ausreichend“. Daher wurden zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) weitere Subgruppenanalysen der Studien MCI-196-E07 und –E10 durchgeführt, die Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder diejenigen Patienten gegenüberstellt, die eine solche Kontraindikation nicht besitzen. Als Kontraindikationen in diesem Sinne werden die Kriterien angesehen, die in Modul 3 beschrieben wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen

In den in diesem Nutzendossier dargestellten und auch zur Zulassung eingereichten Studien zeigt sich, dass Colestilan effektiv in der Senkung des Serumphosphatspiegels ist. Colestilan zeigte hierbei eine statistisch signifikant bessere Reduktion bzw. Kontrolle des Serumphosphatspiegels gegenüber Placebo. Die absolute Verringerung des Serumphosphatspiegels, die durch Colestilan erreicht wurde, liegt in einer Größenordnung, die mit verringerter Mortalität assoziiert wird (vergleiche Abschnitt 4.5.4). Insbesondere die Langzeitstudien konnten zudem zeigen, dass durch Colestilan eine dauerhafte Senkung des Serumphosphatspiegels auf Werte, die epidemiologisch als klinisch relevant bestimmt wurden (z. B. unter die von K/DOQI empfohlene Grenze von 1,78 mmol/l), erreicht wird.

Der Einsatz von Colestilan führte in keiner Studie zu einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels, in manchen Studien wurde sogar eine Verringerung beobachtet. Das mit erhöhten Kalziumspiegeln verbundene erhöhte Mortalitätsrisiko wird somit verhindert bzw. sogar vermindert. Dies drückt sich auch darin aus, dass Colestilan ähnlich wie Placebo nicht zum Auftreten (symptomatischer) Hyperkalzämien führte.

Darüber hinaus wurde kein Unterschied in der Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen beobachtet und auch die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo ist ähnlich.

Colestilan zeigt ein Sicherheitsprofil, wie es zu erwarten ist für ein Arzneimittel, das nicht absorbiert wird und im Gastrointestinaltrakt seine Wirkung entfaltet. Ähnlich wie Sevelamer oder Lanthan, die wie Colestilan den kalzium-, magnesium- und aluminiumfreien Phosphatbindern zuzurechnen sind, traten während der Verwendung von Colestilan überwiegend unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen auf. Die am häufigsten aufgetretenen Ereignisse nach bevorzugtem Term waren hierbei Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Verdauungsstörungen und Obstipation. Insgesamt erweist sich Colestilan in den betrachteten Studien jedoch als sicher und gut verträglich.

Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Colestilan vom 22.10.2012 wurden durch den G-BA „kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder, einzeln oder in Kombination“ als zVT für Colestilan festgelegt, sofern diese nicht laut Fachinformation kontraindiziert sind.

In der Begründung zur Bestimmung der Vergleichstherapie führt der G-BA auch aus:

„Durch den Beschluss des G-BA bezüglich Aufnahme der nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die Anlage I (so genannte OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie werden diese als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß §34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bestimmt.“

Diese Aussage folgt § 12 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die aussagt, dass „die Verordnung [nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel] ausnahmsweise zulässig ist, wenn die Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten“. § 12 Abs. 11 führt weitergehend aus, dass in solchen Fällen, in denen die Verordnung eines nicht-verschreibungspflichtigen Medikamentes medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikamentes unwirtschaftlich sein kann. Als Konsequenz hieraus ergibt sich, dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig zu Lasten der GKV anzusehen ist. Folglich kann ein Zusatznutzen von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI nicht beansprucht werden, eine detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen erfolgt daher nicht.

Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid sind vergleichbar in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) und zeigen in den dargestellten Studien keinen Unterschied bzgl. der Gesamtmortalität. Zwar führt der Einsatz von Colestilan zu einem niedrigeren Serumkalziumspiegel (als Surrogat für Mortalität) als Sevelamerhydrochlorid, jedoch ist der Unterschied nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

In allen Endpunkten der Endpunktkategorie „Morbidity“ („Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische

Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“) sind die beiden Interventionen ebenfalls vergleichbar. Somit ist kein Zusatznutzen in dieser Endpunktkategorie belegbar.

Auch in den Nebenwirkungen präsentieren sich Colestilan und Sevelamerhydrochlorid als vergleichbar. Zwar kam es in beiden präsentierten Studien zu einer höheren Anzahl von Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm als im Sevelamer-Arm, jedoch kann hier eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der subjektiven Natur dieses Endpunktes und der Tatsache, dass ein Großteil der Probanden bereits mit Sevelamer vorbehandelt waren, nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid aufgrund geringerer Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht belegbar.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Colestilan ist in Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) als nicht verordnungsfähig anzusehen, da der G-BA Kalziumazetat durch die Aufnahmen in die sog. OTC-Liste als Therapiestandard in diesem Teilanwendungsgebiet festgestellt hat. Folglich kann ein Zusatznutzen von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI nicht beansprucht werden, eine detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen erfolgt daher nicht.

Im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid in Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) ist in keiner der patientenrelevanten Endpunkte ein medizinischer Zusatznutzen belegbar.

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

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.

Im vorliegenden Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen weist die Behandlung der Hyperphosphatämie mit Colestilan bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, auf.

Der Zusatznutzen von Colestilan wird hierbei gegenüber Kalziumazetat als Vergleichstherapie bestimmt, sofern dieser Wirkstoff nicht laut Fachinformation kontraindiziert ist (Teilanwendungsgebiet AI)².

Wie in Modul 3 bereits ausgeführt wurde, ist durch den Beschluss des G-BA die kalziumbasierten Phosphatbinder auf die OTC-Liste aufzunehmen, Colestilan als nicht verordnungsfähig zu Lasten der GKV in diesem Teilanwendungsgebiet anzusehen. Die Ergebnisse klinischer Studien gegenüber Kalziumazetat werden dennoch dargestellt und zusammengefasst, jedoch erfolgt im weiteren keine detaillierte Kommentierung des medizinischen Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AI.

² Aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) werden für die Dauertherapie - wie in Modul 3 näher erläutert - als grundsätzlich kontraindiziert angesehen.

Für den Anteil der Zielpopulation, für den Kalziumazetat kontraindiziert ist, wird der Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid bestimmt (Teilanwendungsgebiet AII).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien (RCTs). Es werden patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung herangezogen, diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

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.

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.

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet AI und AII anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. Zur vollständigen Bestimmung direkt vergleichender Studien wird ergänzend zu den von Mitsubishi Deutschland eingereichten Studiendokumenten eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Selektion dieser Studien sind im Folgenden erläutert.

Population

Die Studienpopulation für das Anwendungsgebiet wird wie folgt definiert:

Erwachsene dialysepflichtige Patienten, die an chronischem Nierenversagen leiden und eine Hyperphosphatämie aufweisen.

Dieses Anwendungsgebiet teilt sich in die beiden Teilanwendungsgebiete AI und AII auf. In Teilanwendungsgebiet AI sind alle Patienten des Anwendungsgebietes enthalten, die keine Kontraindikation für kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder³ aufweisen, in Teilanwendungsgebiet AII alle Patienten die eine solche Kontraindikation besitzen.

³ Aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) werden hierbei als grundsätzlich für die Dauertherapie kontraindiziert angesehen (vgl. Modul 3).

Intervention

Für die Suche nach direkt vergleichenden Studien stellt Colestilan in der zugelassenen Dosierung (Monotherapie mit 2-5 g dreimal täglich) [1] die Intervention dar. Hierbei ist zu beachten, dass Colestilan in den klinischen Studien des Herstellers mit dem Kürzel MCI-196 bezeichnet wird. Im Rahmen dieses Dossiers wird in den Beschreibungen von Methodik und Ergebnissen der Studien (mit Ausnahme der Studientitel) Colestilan synonym zu MCI-196 verwendet.

Vergleichstherapie

Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Für die Suche nach direkt vergleichenden Studien im Teilanwendungsgebiet AI stellt Kalziumazetat in der zugelassenen Dosierung (2,75 – 6,65 g täglich) [2-4] die Vergleichstherapie dar. Diese Vergleichstherapie resultiert aus dem Möglichkeitenraum, der durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 22.10.2012 [5] für das Teilanwendungsgebiet AI vorgegeben wurde.

Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Für die Suche nach direkt vergleichenden Studien im Teilanwendungsgebiet AII stellt Sevelamerhydrochlorid in der zugelassenen Dosierung (0,8 – 4 g dreimal täglich) [6] die Vergleichstherapie dar. Diese Vergleichstherapie resultiert aus dem Möglichkeitenraum, der durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 22.10.2012 [5] für das Teilanwendungsgebiet AII vorgegeben wurde.

Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [7]. Das vorliegende Dossier verwendet ausschließlich methodisch adäquate und der jeweiligen Fragestellung angemessene RCTs. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Niederschrift vom 16.11.2012 zum Beratungsgespräch am 22.10.2012 [5] werden vom G-BA folgende patientenrelevante Endpunkte in der Indikation von Colestilan genannt:

- Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität)
- Morbidität z.B.
 - kardiovaskuläre Ereignisse (u.a. Schlaganfall, Herzinfarkt, transiente ischämische Attacke, kardiale Ischämie)

- Anzahl symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen
- hyperkalzämische Krise (Serumkalziumspiegel >4,5 mmol/l [8]), symptomatische Hyperkalzämie
- Hospitalisierung (die Operationalisierung muss dargestellt werden (z.B. Ursachen), ggf. sind regionale Unterschiede und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu diskutieren)
- (gesundheitsbezogene) Lebensqualität (erhoben mit validierten Messinstrumenten, generische und krankheitsspezifische Fragebögen)
- Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad differenziert

Serumphosphat- und Serumkalziumspiegel gelten in der Versorgungspraxis als validierte Surrogate (vergleiche Abschnitt 4.5.4) für den patientenrelevanten Endpunkt „Mortalität“ und werden ergänzend zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Ausprägungen der vom G-BA genannten und im vorliegenden Dossier eingeschlossenen Endpunkte sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte analysiert haben um dieses Einschlusskriterium zu erfüllen.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterium "Patientenrelevante Endpunkte"

Endpunktkategorie	Ausprägungen der Endpunktkategorie
Mortalität	• kardiovaskuläre Mortalität • Gesamtmortalität • Serumphosphatspiegel (validiertes Surrogat) • Serumkalziumspiegel (validiertes Surrogat)
Morbidität	• Kardiovaskuläre Ereignisse • Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen • Hyperkalzämische Krise • Symptomatische Hyperkalzämie • Hospitalisierungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand eines anerkannten und validierten Fragebogens
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	• unerwünschte Ereignisse (AEs) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen. Zwar handelt es sich bei der dargestellten Indikation um eine chronische, nicht heilbare und daher kontinuierlich zu behandelnde Erkrankung, jedoch kann die Wirkung auf die dargestellten validierten Surrogate bereits in Studien mit relativ kurzer Dauer nachgewiesen werden. Entsprechende Vorgaben der relevanten Zulassungsbehörden existieren zudem zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Bei den im Rahmen dieses Nutzendossiers eingeschlossenen Studien handelt es sich zudem ausnahmslos um placebokontrollierte Studien oder aktiv-kontrollierte Studien, die mit einer Langzeitsicherheitsstudie kombiniert wurden.

Sonstige Einschlusskriterien

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen sowie, soweit möglich, in Studienregistereinträgen veröffentlichte Ergebnisse berücksichtigt. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen werden ausgeschlossen.

Aus den weiter oben ausführlich beschriebenen Kriterien ergeben sich folglich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
E1	Erwachsene dialysepflichtige Patienten, die an chronischem Nierenversagen leiden und eine Hyperphosphatämie aufweisen
E2	Prüfintervention: BindRen® (Colestilan), Dossierung nach Zulassung (Monotherapie mit 2-5 g dreimal täglich; entspricht 6-15 g)
E3 ¹	Vergleichsintervention (Teilanwendungsgebiet AI): Kalziumazetat, Dosierung nach Zulassung (2,75-6,65 g täglich) oder Vergleichsintervention (Teilanwendungsgebiet AII): Renagel® (Sevelamerhydrochlorid), Dosierung nach Zulassung (0,8-4 g dreimal täglich; entspricht 2,4-12 g)
E4	Studien im RCT-Design
E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes
¹⁾	Dieses Einschlusskriterium ist lediglich zur Selektion von Studien für den Nachweis des Zusatznutzens relevant und ist in seiner konkreten Form abhängig vom untersuchten Teilanwendungsgebiet.

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
A1	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention 1 nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Intervention 2 nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Keine Studie im RCT-Design (E4 nicht erfüllt)
A5	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (E5 nicht erfüllt)
A6	Keine Volltextpublikation verfügbar
A7	Mehrfachpublikation ohne (für die Bewertung des Zusatznutzens) relevante Zusatzinformation

Es werden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [7].

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 0, 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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der

Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet wurde weniger als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt. Eine Literaturrecherche ist demnach laut Verfo nicht nötig.

Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wurde dennoch eine vollständige bibliografische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien durchgeführt.

Eine ergänzende Literaturrecherche nach Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens wurde nicht durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Suche erfolgte jeweils über die zugehörigen Benutzeroberflächen.

Die Suchstrategien beider Recherchen in jeweils drei Datenbanken sind mitsamt der verwendeten Suchbegriffe im Anhang 4-A detailliert beschrieben. Die Suche nach Studien für den direkten Vergleich wurde am 07.11.2012 für das Teilanwendungsgebiet AII und am

08.11.2012 für das Teilanwendungsgebiet AI durchgeführt. Für beide Vergleiche wurde letztmalig am 31.01.2013 eine Aktualisierungssuche durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH).

Aufgrund der allgemein niedrigen Trefferzahlen wurden *a priori* keine weiteren Einschränkungen in der Suchstrategie, wie z. B. der Beschränkung auf Humanstudien, vorgenommen.

Es wurden mit dieser Suche keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Zusätzlich zur systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Registern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller klinischen Studien mit Colestilan zum Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. zu Colestilan und Sevelamerhydrochlorid bzw. Kalziumazetat zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse

erhalten. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde im Studienregister clinicaltrials.gov und über das International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt. Eine Suche im Studienregister clinicalstudyresults.org ist zur Zeit nicht möglich, da die entsprechende Datenbank nicht zugänglich ist.

Die Suche nach Studien mit Colestilan zum Nachweis des medizinischen Nutzens wurde am 27.03.2013 durchgeführt. Die Suche nach Studien für den direkten Vergleich mit Sevelamerhydrochlorid wurde am 07.11.2012 durchgeführt, die Suche nach Studien für den direkten Vergleich mit Kalziumazetat am 08.11.2012. Eine Aktualisierungssuche wurde letztmalig am 31.01.2013 durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Die Suchbegriffe waren insbesondere die Bezeichnungen für die Interventionen (Colestilan, Sevelamer und Kalziumazetat) und für die Indikation. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der geeigneten Studien aus den in medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Studien fand nach der Entfernung von Dubletten anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in zwei Schritten statt und wurde von zwei voneinander unabhängigen Personen vollzogen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel-/Abstract-Screening und im zweiten Schritt ein Volltext-Screening durchgeführt. Die Ausschlussgründe im Volltextscreening wurden dokumentiert. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen geklärt und entsprechend dokumentiert.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-G bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-G dokumentiert.

Die Studien wurden einzeln evaluiert, um potentielle Ursachen von Verzerrungen auf Studienebene und der Ebene der einzelnen bewerteten Endpunkte zu finden. Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Mediziner, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Prognose relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials vorlagen (z. B. bei der ausschließlichen Verfügbarkeit von Publikationen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z.B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotentials einbezogen.

Die Verzerrungspotentialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ 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.

In Modul 4 werden zur Nutzenbewertung ausschließlich randomisierte klinische Studien berücksichtigt. Die Darstellung der Studien entsprechen dabei den in diesem Dossier zitierten Items 2b bis 14 nach CONSORT sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ 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.

Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Colestilan (BindRen®) gegenüber Kalziumazetat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (vergleiche auch Modul 3.1 oder Abschnitt 4.2.2 dieses Moduls). Ist Kalziumazetat jedoch kontraindiziert⁷, so stellt Sevelamerhydrochlorid die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Gleichzeitig wird durch diese zweistufige Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapien auch eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in die zwei Teilanwendungsgebiete AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) und AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) vorgenommen.

Die Patientenpopulation in beiden Teilanwendungsgebieten setzt sich aus erwachsenen Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, zusammen. Im Unterschied zum Teilanwendungsgebiet AI zeichnen sich Patienten in Teilanwendungsgebiet AII noch zusätzlich dadurch aus, dass sie eine Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder aufweisen. Als solche Kontraindikationen werden in den Fachinformationen u.a. angesehen (vergleiche Modul 3):

- eine Hyperkalzämie (d.h. ein Serumkalziumspiegel $\geq 2,54$ mmol/l).
- eine Überschreitung des Ca x P-Ionenproduktes über den Wert von $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.
- eine nicht den aktuellen Behandlungsrichtlinien entsprechende Behandlung mit Phosphatbindern in Bezug auf Dosierung und Wahl des Phosphatbinders (vgl. auch Modul 3), d. h. kein Einsatz kalziumhaltiger Phosphatbinder bei Patienten mit:
 - o einem PTH-Spiegel < 150 pg/ml
 - o Weichteilkalzifizierungen (z. B. Koronararterienverkalkung oder Herzklappenverkalkung)
 - o adynamer Knochenkrankheit

Der Nachweis des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) wird mit Hilfe eines direkten Vergleiches gegenüber Kalziumazetat anhand der Phase II-Studien MCI-196-A01, -A02, -A03 und -A04 geführt.

Der Nachweis des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) wiederum wird mit Hilfe eines direkten Vergleiches gegenüber Sevelamerhydrochlorid anhand der Studien MCI-196-E07 und -E10 geführt. Da

⁷ Aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) werden für die Dauertherapie - wie in Modul 3 näher erläutert - als grundsätzlich kontraindiziert angesehen.

per se nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Patienten, die in den Studien MCI-196-E07 und -E10 Sevelamerhydrochlorid oder Colestilan erhalten hatten, eine Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder aufwiesen, wird für dieses Studienpaar zur Bestimmung des Zusatznutzens eine Subgruppenanalyse entsprechend der oben genannten Kontraindikationen durchgeführt.

Des Weiteren werden die Studienteilnehmer anhand ihres Alters, ihres Geschlechts und des Dialysetyps charakterisiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Wie bereits in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wurden vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Colestilan folgende Endpunkte als patientenrelevant in der Indikation von Colestilan genannt:

- Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität)
- Morbidität z.B.
 - kardiovaskuläre Ereignisse (u.a. Schlaganfall, Herzinfarkt, transiente ischämische Attacke, kardiale Ischämie)
 - Anzahl symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen
 - hyperkalzämische Krise, symptomatische Hyperkalzämie
 - Hospitalisierung (die Operationalisierung muss dargestellt werden (z.B. Ursachen), ggf. sind regionale Unterschiede und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu diskutieren)
- (gesundheitsbezogene) Lebensqualität (erhoben mit validierten Messinstrumenten, generische und krankheitsspezifische Fragebögen)
- Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad differenziert

Serumphosphat-, Serumkalzium- und Serum-PTH-Spiegel wurden vom G-BA als Surrogatendpunkte kategorisiert. Die Validität der Endpunkte Serumphosphat- und Serumkalziumspiegel als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Mortalität“ wird in Abschnitt 4.5.4 ausführlich diskutiert. Es wird daher an dieser Stelle nicht detailliert auf den Aspekt der Validität als Surrogatendpunkt eingegangen. Die Validität des Endpunktes Serum-PTH-Spiegel kann nicht in ausreichender Form nachgewiesen werden, es wird im Folgenden daher auf eine Darstellung des selben verzichtet.

Von den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten werden die folgenden innerhalb der eingeschlossenen Studien berichtet (Tabelle 4-4). Weitere in den Studien berichtete aber hier nicht aufgeführte Endpunkte wurden als nicht patientenrelevant im Anwendungsgebiet erachtet und werden folglich nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-4: In eingeschlossenen Studien berichtete patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Erhebung
Mortalität	
Mortalität	Auswertung der dokumentierten Todesfälle
Serumphosphatspiegel	Messung des entsprechenden Blutwertes im Zentrallabor
Serumkalziumspiegel	Messung des entsprechenden Blutwertes im Zentrallabor
Anteil Responder	Messung des entsprechenden Blutwertes im Zentrallabor; Berechnung des relativen Anteils an Probanden, die den Zielwert erreichen gegenüber solchen Probanden, die dies nicht tun. <i>Für eine nähere Definition der verschiedenen Responderkriterien siehe unten.</i>
Morbidität	
Kardiovaskuläre Ereignisse	Auswertung der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse aus den Systemorganklassen der vaskulären, der kardialen und der nervösen Störungen (<i>vascular disorders, cardiac disorders, nervous disorders</i> nach MedDRA)
Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen	Auswertung der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse der fraktur-assoziierten bevorzugten Terme (nach MedDRA).
Symptomatische Hyperkalzämie	Auswertung der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse des bevorzugten Terms „Hyperkalzämie“ (<i>hypercalcemia</i>) nach MedDRA.
Hyperkalzämische Krise	Messung des entsprechenden Blutwertes im Zentrallabor; Berechnung des relativen Anteils an Patienten mit einem Serumkalziumspiegel >4,5 mmol/l.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
keine	
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse (AEs)	Auswertung der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)	Auswertung der Dokumentation der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Auswertung der Dokumentation der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Mortalität

Beim Endpunkt Mortalität handelt es sich um einen in der Verfo definierten patientenrelevanten Endpunkt. Es ist hierbei jedoch zu beachten, dass die vorliegenden Studien mitunter nur eingeschränkte Aussagen zum Endpunkt Mortalität ermöglichen.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier alle unerwünschten Ereignisse als Ergebnis angegeben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Sinne dieses Nutzendossiers waren Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zur Einweisung oder verlängertem Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder einen Geburtsfehler darstellten. Zusätzlich wurden Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit der Studienmedikation angegeben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Beim Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ handelt es sich um einen vom G-BA im Beratungsgespräch vorgegebenen patientenrelevanten Endpunkt [5], der in den vorgelegten Studien jedoch nicht als vordefinierter Endpunkt untersucht wurde. Eine Aussage zu diesem Endpunkt ist jedoch anhand der Systemorganklassen (SOCs) der kardialen Störungen, der vaskulären Störungen und der nervösen Störungen innerhalb der unerwünschten Ereignisse möglich. Diese enthalten u. a. auch die bevorzugten Terme der vom G-BA im Beratungsgespräch beispielhaft aufgeführten Ereignisse Herzinfarkt, kardiale Ischämie, transiente ischämische Attacke und Schlaganfall.

Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen

Ebenso wie der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ stellt auch der hier genannte Endpunkt einen vom G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan vorgegebenen Endpunkt [5] dar, der in den vorgelegten Studien jedoch nicht als vordefinierter Endpunkt untersucht wurde. Eine Aussage zu diesem Endpunkt ist jedoch anhand verschiedener bevorzugter Terme der MedDRA-Klassifikation unerwünschter Ereignisse möglich. Hierbei werden die Ereignisse der bevorzugten Terme für vertebrale Frakturen (z. B. „*spinal compression fracture*“) und non-vertebrale Frakturen (z. B. „*radius fracture*“) jeweils zusammengefasst dargestellt.

Symptomatische Hyperkalzämie, hyperkalzämische Krise

Bei diesen beiden Endpunkten handelt es sich ebenfalls um vom G-BA im Beratungsgespräch vorgegebene patientenrelevante Endpunkte. Symptomatische Hyperkalzämie und hyperkalzämische Krise sind definiert durch ein Überschreiten des Serumkalziumwertes von

2,54 mmol/l bzw. von 4,5 mmol/l, jeweils verbunden mit charakteristischer Symptomatik. Innerhalb der Studien wurde die Hyperkalzämie anhand des bevorzugten Terms „Hyperkalzämie“ (*hypercalcemia*) der MedDRA-Klassifikation innerhalb der unerwünschten Ereignisse erhoben. Da sich in dieser Auswertung nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen ergab, die nicht für eine statistische Auswertung geeignet erscheinen und der bevorzugte Term „Hyperkalzämie“ die hyperkalzämische Krise bereits einschließt, wurde auf eine gesonderte Post-Hoc-Analyse dieses letztgenannten Endpunktes verzichtet. In beiden Fällen wäre zudem unbekannt, ob das jeweilige Ereignis von entsprechender Symptomatik begleitet gewesen wäre. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse soweit möglich dargestellt, fließen jedoch nicht in die Beurteilung des Zusatznutzens ein.

Serumphosphatspiegel, Serumkalziumspiegel

Bei den genannten Spiegeln handelt es sich um validierte Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt „Mortalität“ (vgl. Abschnitt 4.5.4), die gleichsam von den relevanten Leitlinien [9-11] und den Zulassungsbehörden [12] als klinisch relevante Endpunkte anerkannt werden.

Die genannten Endpunkte wurden anhand von Blutproben durch das Zentrallabor zu den jeweils angegebenen Zeitpunkten erhoben. Dargestellt ist in der Regel die Veränderung des entsprechenden Wertes vom Basiswert bzw. ersten Wert der jeweiligen Behandlungsperiode zum Endwert bzw. letzten Wert der Behandlungsperiode. In den meisten Studien erfolgte zusätzlich eine Responder-Analyse für den Serumphosphatspiegel (vergleiche Tabelle 4-4). Die Bestimmung dieser Endpunkte erfolgte bei Hämodialysepatienten auf Basis von prädialytischen Blutproben, bei Peritonealdialysepatienten auf Basis von Blutproben, die am Tag der jeweiligen Studienuntersuchung entnommen wurden.

Erhöhte Serumphosphatspiegel sind eine unausweichliche und bedeutende klinische Konsequenz in den fortgeschrittenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Die Ratio, die der Kontrolle des Serumphosphatspiegels im Rahmen des chronischen Nierenversagens zugrunde liegt, stützt sich überwiegend auf observatorische, epidemiologische Untersuchungen, die zeigen konnten, dass die Erhöhung des Serumphosphatspiegels ein wichtiger Risikofaktor u.a. für sekundäre Hyperparathyreoidismus und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [10, 11]. Experimentelle Untersuchungen konnten jedoch auch einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Phosphatwert und verschiedenen Komponenten der CKD-Mineral- und Knochenkrankheit (*chronic kidney disease – mineral and bone disorder*, CKD-MBD), insbesondere zu sekundärem Hyperparathyreoidismus, Knochenanomalien und Weichteilkalzifizierungen herstellen und lassen damit die in den observatorischen Studien festgestellten Zusammenhänge auch biologisch plausibel erscheinen [10].

Ähnlich wie beim Serumphosphatspiegel wird auch beim Serumkalziumspiegel vermutet, dass eine Verbindung zwischen der Erhöhung desselben und kardiovaskulären Komplikationen, insbesondere Weichteilkalzifizierungen und erhöhter arterieller Steifigkeit besteht [11]. Entsprechend konnte auch beim Serumkalziumspiegel eine Erhöhung von

sowohl Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität bei höheren Kalziumspiegeln beobachtet werden [9-11, 13].

Anteil Responder

In einigen der hier dargestellten Studien wurden zusätzlich zur Veränderung des Serumphosphatspiegels über die Studiendauer auch die Anzahl der Patienten bestimmt, die nach zuvor festgelegten Kriterien einen bestimmten Serumphosphatspiegel unterschritten bzw. eine bestimmte Verminderung dieses Spiegels gegenüber dem Basiswert aufwiesen. Die angewandten Responderdefinitionen sind in der folgenden Aufstellung dargestellt:

- Verringerung des Serumphosphatspiegels um 15 %
- Verringerung des Serumphosphatspiegels um 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl)
- Serumphosphatspiegel $\leq 1,6$ mmol/l
- Serumphosphatspiegel $\leq 1,78$ mmol/l
- Serumphosphatspiegel $\leq 1,95$ mmol/l

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁸ 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen

⁸ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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 Heterogenität¹⁰ 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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt die Notwendigkeit für Sensitivitätsanalysen im Sinne dieses Abschnittes.

In den Studienberichten durchgeführte Sensitivitätsanalysen zu den Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte werden ungeachtet dessen in Abschnitt 4.3.1.3 für die jeweiligen Endpunkte beschrieben.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt. Ergebnisse von Subgruppenanalysen dürfen hierbei analog zum Vorgehen in der Analyse der Gesamtpopulation bei zu großer Heterogenität der einzelnen Studien nicht meta-analytisch zusammengefasst werden [7].

Überprüft wird die Ähnlichkeit der Subgruppen durch den Vergleich der jeweiligen Effekte in den Subgruppen und mit Hilfe eines Interaktionstests. Hierbei wird der Methodik des IQWiG folgend ein signifikantes Ergebnis zu $\alpha=0,05$ als Beleg für einen Unterschied gewertet, ein zu $\alpha=0,20$ signifikantes Ergebnis wiederum wird als Hinweis gewertet [7].

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens werden sämtliche *a priori* definierten Subgruppenanalysen der Studien berichtet, die im Folgenden zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden (vergleiche Tabelle 4-10). Für Studie MCI-196-E10 bedeutet dies, dass lediglich Subgruppen für die Populationen ITT1.7/2.7 bzw. SAF1.7/2.7 betrachtet werden, da lediglich diese Subpopulationen eine durchgehende Betrachtung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber Sevelamerhydrochlorid ermöglichen.

Es werden aus diesen Studien jedoch nur solche Subgruppenanalysen berichtet, die patientenrelevante Endpunkte in der Indikation von Colestilan betreffen¹¹. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkt für die oben genannten Faktoren Alter und Geschlecht durchgeführt. Eine Betrachtung möglicher Subgruppen anhand des Faktors Krankheitsschwere/-stadium wird nicht durchgeführt, da in der Indikation von Colestilan (Patienten mit Hyperphosphatämie in Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten) eine weitergehende Unterscheidung der Krankheitsschwere nicht möglich bzw. unüblich ist.

Weiterhin stellte der G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan am 22. Oktober 2012 [5] fest, dass es „bei der Patientengruppe, bei der Sevelamer als zweckmäßige Vergleichstherapie möglich ist, [darauf ankommt], dass die nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder kontraindiziert sind. Eine Behandlung mit Sevelamer ohne das Vorliegen einer Kontraindikation ist nicht ausreichend“. Daher wurden zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) weitere Subgruppenanalysen der Studien MCI-196-E07 und –E10

¹¹ Beispielsweise werden in Studie MCI-196-E07 auch Subgruppenanalysen für den Endpunkt “Veränderung des Serum-LDL-C-Spiegels” präsentiert, der jedoch in der Indikation von Colestilan nicht patientenrelevant ist.

durchgeführt, die Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder diejenigen Patienten gegenüberstellt, die eine solche Kontraindikation nicht besitzen. Als Kontraindikationen in diesem Sinne werden die Kriterien angesehen, die in Modul 3 und Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben wurden.

Entsprechend der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Untergrenze der Prävalenzverteilung zwischen den beiden Teilanwendungsgebieten wurden zunächst die Patienten mit Hyperkalzämie (d. h. Serumkalziumspiegel $\geq 2,54$ mmol/l) und einer Überschreitung des Ca x P-Produkts von $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ identifiziert und ihre Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte den Patienten ohne diese Kontraindikationen gegenübergestellt (*subgroup 1* in [14]). Als Zeitpunkt zur Feststellung der Kontraindikation wird das Ende der Auswaschphase bestimmt, da hier sowohl mögliche positive als auch negative Effekte auf die genannten Parameter durch die vorherige Phosphatbindertherapie ausgewaschen sind und die Patienten somit implizit als therapienaiv im Sinne der Phosphatbindertherapie angesehen werden können.

Eine Subgruppenanalyse im Sinne der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Obergrenze war nicht möglich, da Angaben zu Weichteilkalzifizierungen oder adynamer Knochenkrankheit in dieser Studie nicht erhoben wurden. Es wäre jedoch davon auszugehen, dass bei Berücksichtigung aller Kontraindikationen der Obergrenze unter Bezugnahme auf die in Modul 3.2.3 geführte Argumentation alle oder nahezu alle Patienten der Studie für kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert wären und somit durch die komplette Studie repräsentiert sind. Unabhängig davon wurden jedoch zwei weitere Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen zusätzlich zu den in *subgroup 1* analysierten Probanden noch diejenigen analysiert wurden, die einen PTH-Spiegel <150 pg/ml aufwiesen (*subgroup 2* in [14]) und/oder bei denen durch den vorherigen Gebrauch von Lanthankarbonat oder Sevelamer von einer Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder ausgegangen werden muss (*subgroup 3* in [14]). Diese beiden Subgruppen entsprechen weder der Ober- noch der Untergrenze der Prävalenzverteilung im Detail und werden daher nicht in Modul 4 präsentiert. Aus Transparenzgründen sind sie jedoch dennoch in Modul 5 hinterlegt[14].

Auf Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Mortalität“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ und „Symptomatische Hyperkalzämie“ wird insgesamt verzichtet, da eine sinnvolle statistische Interpretation aufgrund der insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten in diesen Endpunkten als nicht praktikabel erscheint.

Im Nutzenbewertungsverfahren von Fingolimod (Gilenya®) hatten pU und IQWiG übereinstimmend festgestellt, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der relevanten Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer multipler Sklerose aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Studien und der „sich daraus ergebenden noch geringeren Gruppengrößen für die jeweiligen Subgruppen [...] die Analysen jedoch als nicht interpretierbar angesehen [werden]“ [15]. Als Konsequenz wurden diese Subgruppenanalysen im Nutzenbewertungsverfahren nicht berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Populationsgrößen im genannten Nutzenbewertungsverfahren wird auch im Rahmen der

Nutzenbewertung von Colestilan auf Subgruppenanalysen in Studien verzichtet, in denen in mindestens einem Studienarm weniger als 50 Patienten ausgewertet wurden.

Für die Durchführung der Interaktionstests bei kontinuierlichen und dichotomen Variablen wurden im wesentlichen die gleichen Modelle verwendet, wie zur übrigen statistischen Auswertung (vgl. Abschnitt 4.3.1.3). War die entsprechende Subgruppe nicht bereits im entsprechenden Modell enthalten, wurde sie zusätzlich in das Interaktionsmodell aufgenommen. Sämtliche Ergebnisse der Subgruppenanalysen, die nicht bereits in den Studienberichten enthalten waren, sind zur besseren Nachvollziehbarkeit der in Modul 4 präsentierten Ergebnisse in Modul 5 hinterlegt [14].

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 möglich¹². 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“¹³, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁴ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁵, 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 ist¹⁶. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁷.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁵ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁶ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁷ 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.

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

- *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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapierme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
MCI-196-A01	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag ² Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag + Kalziumazetat ^{2,3} Kalziumazetat ³
MCI-196-A02	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag ² Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag + Kalziumazetat ^{2,3} Kalziumazetat ³
MCI-196-A03	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag ² Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag + Kalziumazetat ^{2,3} Kalziumazetat ³
MCI-196-A04	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag ² Colestilan 3, 6, 9, 12 g/Tag + Kalziumazetat ^{2,3} Kalziumazetat ³
MCI-196-A05	ja	abgeschlossen	<i>Flexible-Dosis-Phase:</i> 12 Wochen <i>Absetzungsphase:</i> 4 Wochen	<i>Flexible-Dosis-Phase:</i> Colestilan 3, 6, 9, 12, 15 g/Tag ² <i>Absetzungsphase:</i> Colestilan mit gleicher Dosis wie am Ende der Flexiblen-Dosis-Phase Placebo
MCI-196-E06	ja	abgeschlossen	3 Wochen	Colestilan 3, 6, 9 g/Tag Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
MCI-196-E07	ja	abgeschlossen	<i>Flexible-Dosis-Phase:</i> 12 Wochen <i>Absetzungsphase:</i> 4 Wochen	<i>Flexible-Dosis-Phase:</i> Colestilan 3, 6, 9, 12, 15 g/Tag ² <i>Sevelamerhydrochlorid</i> 2,4, 4,8, 7,2, 9,6 oder 12 g/Tag ² <i>Absetzungsphase:</i> Colestilan mit gleicher Dosis wie am Ende der Flexiblen-Dosis-Phase Placebo
MCI-196-E08	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12, 15 g/Tag Placebo
MCI-196-E09	ja	abgebrochen	12 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12, 15 g/Tag + Kalziumazetat (Festdosis) ² Placebo + Kalziumazetat (Festdosis)
MCI-196-E10	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Colestilan 3, 6, 9, 12, 15 g/Tag ² Sevelamerhydrochlorid 2,4, 4,8, 7,2, 9,6 oder 12 g/Tag ²
MCI-196-J18	ja	Abgeschlossen	2 Wochen	Colestilan 6 g/Tag Placebo
¹⁾ Interventionen und Placebo wurden jeweils dreimal täglich verabreicht ²⁾ Die verabreichte Menge Colestilan (bzw. Sevelamerhydrochlorid) konnte im Laufe der Studie in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Serumphosphatspiegel (nur in MCI-196-E07 und –E10) titriert werden ³⁾ Kalziumazetat wurde in der bisherigen, optimierten Dosis des Patienten (PPD) verabreicht				

Die oben stehende Tabelle erfasst lediglich diejenigen zur Zulassung eingereichten Studien, bei denen es sich um RCTs handelt und die in dem Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, die der Nutzenbewertung von Colestilan zugrunde liegen. Folglich sind folgende Studien nicht in der Tabelle enthalten:

- MCI-196-E01, MCI-196-E02, MCI-196-A13, MCI-196-E03, MCI-196-E04, MCI-196-E05, MCI-196-E12, 36,210-06 (nicht im Anwendungsgebiet - Studien mit gesunden Freiwilligen)

- MCI-196-E11 (nicht im Anwendungsgebiet – Keine Untersuchung bei Patienten mit Hyperphosphatämie; Studie mit Dialysepatienten mit Hypercholesterinämie)
- MCI-196-A06 (keine RCT – nicht kontrollierte Studie)

Bei Studie MCI-196-J18 handelt es sich um eine Phase I-Studie, die jedoch im Anwendungsgebiet von Colestilan durchgeführt wurde und somit formal nicht ausgeschlossen werden kann. Da diese Studie als Phase I-Studie eine andere Zielsetzung verfolgte als die späteren Phase II und III-Studien und zudem nur mit einer sehr begrenzten Anzahl an Probanden und über einen sehr begrenzten Zeitraum durchgeführt wurde, werden zwar die Charakteristika der Studie im folgenden Abschnitt dargestellt, aber keine Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 für diese Studie präsentiert. Die Ergebnisse sind bei Bedarf jedoch dem beigelegten Studienbericht zu entnehmen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der genannten Tabelle bilden den Stand vom 27.03.2013 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht berücksichtigt für die direkten Vergleiche in den Teilanwendungsgebieten AI und AII ¹	
MCI-196-A05	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Placebo statt Kalziumazetat bzw. Sevelamerhydrochlorid)
MCI-196-E06	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Placebo statt Kalziumazetat bzw. Sevelamerhydrochlorid)
MCI-196-E08	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Placebo statt Kalziumazetat bzw. Sevelamerhydrochlorid)
MCI-196-E09	Studie nicht abgeschlossen
MCI-196-J18	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Placebo statt Kalziumazetat bzw. Sevelamerhydrochlorid)
Nicht berücksichtigt für den direkten Vergleich in Teilanwendungsgebiet AI ²	
MCI-196-E07	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Sevelamerhydrochlorid statt Kalziumazetat)
MCI-196-E10	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Sevelamerhydrochlorid statt Kalziumazetat)
Nicht berücksichtigt für den direkten Vergleich in Teilanwendungsgebiet AII ³	
MCI-196-A01	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Kalziumazetat statt Sevelamerhydrochlorid)
MCI-196-A02	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Kalziumazetat statt Sevelamerhydrochlorid)
MCI-196-A03	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Kalziumazetat statt Sevelamerhydrochlorid)
MCI-196-A04	Vergleichsintervention nicht wie definiert (Einschlusskriterium E3; Kalziumazetat statt Sevelamerhydrochlorid)
¹) Diese Studien (mit Ausnahme von MCI-196-E09) wurden jedoch für den Nachweis des medizinischen Nutzens von Colestilan herangezogen. ²) Diese Studien wurden jedoch für den direkten Vergleich zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid herangezogen. ³) Diese Studien wurden jedoch für den direkten Vergleich zwischen Colestilan und Kalziumazetat herangezogen	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

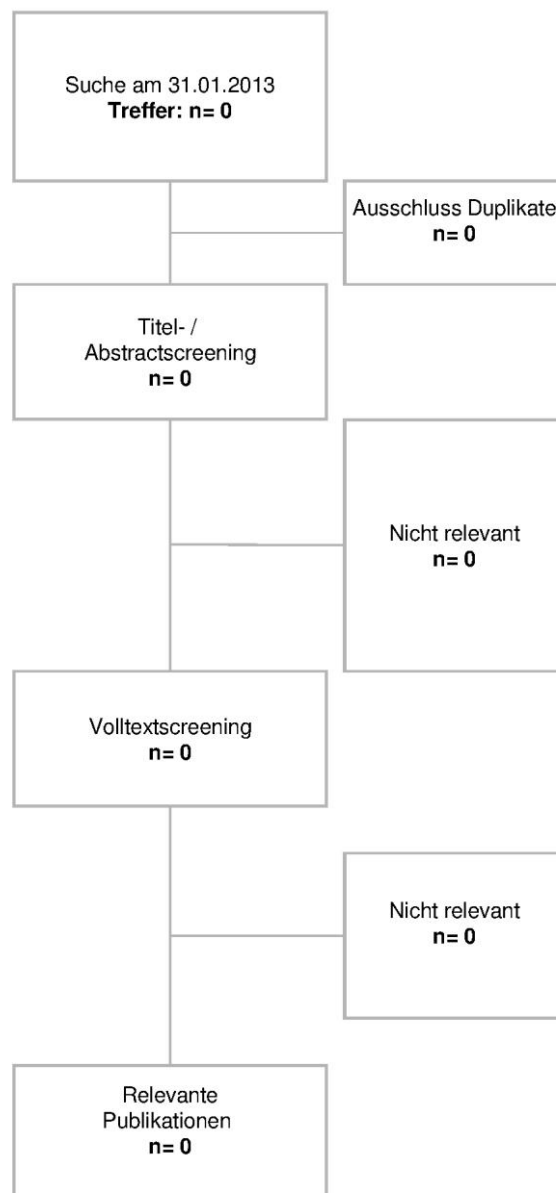


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AI)

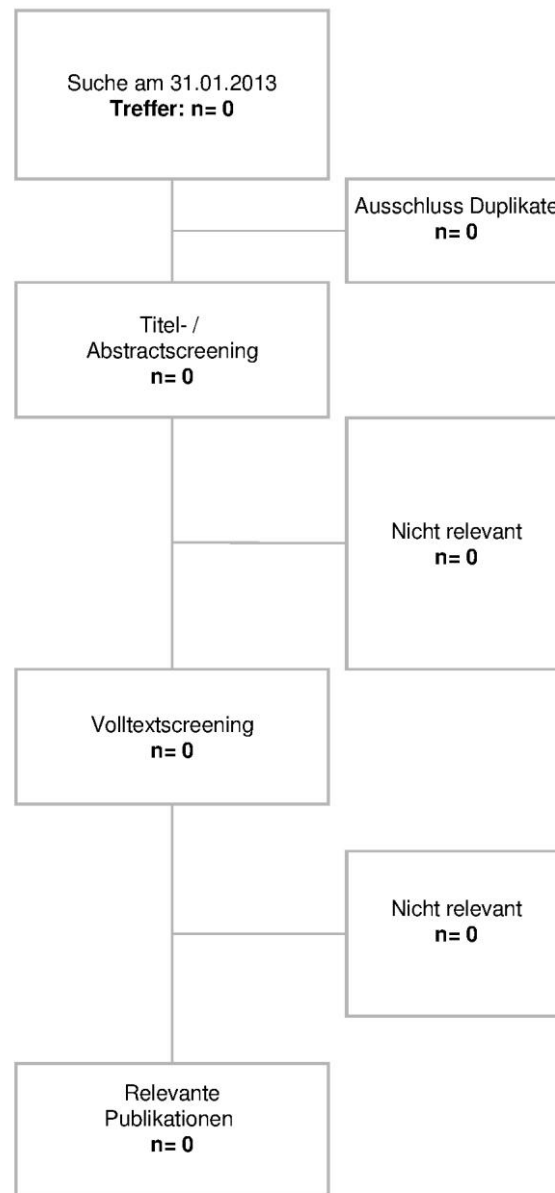


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AII)

Direkter Vergleich mit Kalziumazetat – Teilanwendungsgebiet AI

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den direkten Vergleich zwischen Colestilan und Kalziumazetat (Teilanwendungsgebiet AI) wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Es wurden RCTs mit einem direkten Vergleich des zu bewerteten Arzneimittels mit der Vergleichstherapie gesucht. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt.

In keiner der genannten Datenbanken ergab sich ein Treffer für RCTs im direkten Vergleich von Kalziumazetat und Colestilan (vgl. Abbildung 4-1).

Direkter Vergleich mit Sevelamerhydrochlorid – Teilanwendungsgebiet AII

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den direkten Vergleich zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII – Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) wurde ebenfalls in den oben genannten Datenbanken durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt.

Es ergab sich jedoch kein Treffer für RCTs im direkten Vergleich zwischen Sevelamerhydrochlorid und Colestilan (vgl. Abbildung 4-2).

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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.

Direkter Vergleich zwischen Kalziumazetat und Colestilan (Teilanwendungsgebiet AI)

Eine Suche nach direkt vergleichenden RCTs zwischen Kalziumazetat und Colestilan (Teilanwendungsgebiet AI – Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov und WHO ICTRP durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B wiedergegeben.

Die Suche ergab jedoch keine RCT für den direkten Vergleich zwischen Kalziumazetat und Colestilan.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AI)

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
keine			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Direkter Vergleich zwischen Sevelamerhydrochlorid und Colestilan (Teilanwendungsgebiet AII)

Eine Suche nach direkt vergleichenden RCTs zwischen Sevelamerhydrochlorid und Colestilan (Teilanwendungsgebiet AII – Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) wurde ebenfalls in den oben genannten Studienregistern durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B wiedergegeben.

Die erhaltenen zwei Treffer sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass beide Studien lediglich im Studienregister der WHO durch die Suche identifiziert werden konnten, obwohl beide Studien auch bei clinicaltrials.gov registriert wurden. In diesem Register ist die Vergleichsintervention jedoch lediglich mit „another phosphate binder“ und nicht mit „sevelamer“ als Vergleichsintervention indexiert, wodurch sie mit der in Anhang aufgeführten Suchstrategie nicht identifizierbar ist. Der Vollständigkeit halber sind auch die entsprechenden Registereinträge in clinicaltrials.gov in der Tabelle dennoch aufgeführt.

Eine weitere Suche mit "another phosphate binder" erbrachte keine weiteren Treffer.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AII)

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
MCI-196-E07	clinicaltrials.gov [16], WHO ICTRP [17]	ja	nein
MCI-196-E10	clinicaltrials.gov [18], WHO ICTRP [19]	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Studien mit Colestilan (Nachweis des medizinischen Nutzens)

Eine Suche nach Studien mit Colestilan zum Nachweis des medizinischen Nutzens wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov und WHO ICTRP durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B wiedergegeben.

Die Suche ergab insgesamt fünf Treffer, die jedoch bereits alle in Tabelle 4-5 aufgeführt sind.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilanwendungsgebiet AI)

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
MCI-196-A05	Clinicaltrials.gov [20] WHO ICTRP [21]	ja	n. d.
MCI-196-E07	Clinicaltrials.gov [16], WHO ICTRP [17]	ja	n. d.
MCI-196-E08	Clinicaltrials.gov [22], WHO ICTRP [23]	ja	n. d.
MCI-196-E09	Clinicaltrials.gov [24] WHO ICTRP [25]	ja	n. d.
MCI-196-E10	Clinicaltrials.gov [18], WHO ICTRP [19]	ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	ja	ja	nein	ja [26]	ja [20], [21]	ja [27]
MCI-196-E06	ja	ja	nein	ja [28]	nein	ja [29]
MCI-196-E07 ¹	ja	ja	nein	ja [30]	ja [16], [17]	ja [31]
MCI-196-E08	ja	ja	nein	ja [32]	ja [22], [23]	ja [33]
MCI-196-J18	ja	ja	nein	ja [34]	nein	ja [35]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01	ja	ja	nein	ja [36]	nein	nein
MCI-196-A02	ja	ja	nein	ja [37]	nein	nein
MCI-196-A03	ja	ja	nein	ja [38]	nein	nein
MCI-196-A04	ja	ja	nein	ja [39]	nein	nein
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII) , Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ¹	ja	ja	nein	ja [30]	ja [16], [17]	ja [31]
MCI-196-E10	ja	ja	nein	ja [40]	ja [18], [19]	ja [31]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ¹) Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitratationsphase mit Colestilan und Sevelamerhydrochlorid enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt.						

In der nachfolgenden Tabelle 4-11 wird noch einmal kurz zusammengefasst, welche Studien zum Nachweis des Nutzens bzw. des Zusatznutzens herangezogen wurden.

Tabelle 4-11: Verwendung der Studien für den Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Nachweis für...	Studie	Anmerkungen
Nutzen	Alle in Tabelle 4-10 aufgeführten Studien (mit Ausnahme von MCI-196-J18)	Bei MCI-196-J18 handelt es sich um eine Phase I-Studie mit nur sehr begrenzter Probandenzahl und Studiendauer. Ihre Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.
Zusatznutzen im direkten Vergleich zu Kalziumazetat (Teilanwendungsgebiet AI)	MCI-196-A01 MCI-196-A03	Bei den Studien MCI-196-A01 und –A03 handelt es sich um komplementäre Studien, die zusammengekommen das vollständige Anwendungsgebiet abdecken. Die Ergebnisse beider Studien werden zusammengefasst betrachtet.
	MCI-196-A02 MCI-196-A04	Die Studien MCI-196-A02 und –A04 stellen Extensionsstudien der Studien –A01 und –A03 dar. Es handelt es sich ebenfalls um komplementäre Studien, die zusammengekommen das vollständige Anwendungsgebiet abdecken. Die Ergebnisse beider Studien werden ebenfalls zusammengefasst betrachtet. Zudem erfolgt soweit möglich eine Betrachtung über den gesamten Behandlungszeitraum von Original- und Extensionsstudien.
Zusatznutzen im direkten Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	MCI-196-E07 MCI-196-E10	Bei der Studie MCI-196-E10 handelt es sich um eine Extensionsstudie von MCI-196-E07 (und von MCI-196-E08). Die Ergebnisse beider Studien werden zusammengefasst betrachtet. Der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Sevelamerhydrochlorid erfolgt anhand einer Subgruppenanalyse, in der lediglich Probanden <u>mit</u> Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder aufgeführt werden.

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: 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
Placebokontrolliert						
MCI-196-A05	RCT, doppelblind, Absetzungsstudie mit initialer, offener Dosisfindungsphase	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Hyperphosphatämie in CKD Stadium 5 unter Dialyse	<i>Dosisfindungsphase</i> Colectilan 3, 6, 9, 12 oder 15 g/Tag (n=241) <i>Absetzungsphase</i> Colectilan in gleicher Dosierung wie zu Ende der Dosisfindungsstudie (n=85) Placebo (n=84)	<i>Auswaschphase</i> 1-5 Wochen <i>Dosisfindungs- phase</i> 12 Wochen <i>Absetzungsphase</i> 4 Wochen	USA 09/2007- 09/2009	Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16; Veränderung des Serumkalziumspiegels von Woche 12 zu Woche 16, Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12, Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12, unerwünschte Ereignisse
MCI-196-E06	RCT, doppelblind, parallel, fixierte Dosis	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie und chronischer Hämodialyse	Placebo (n=29) Colectilan 3 g/Tag (n=29) Colectilan 6 g/Tag (n=30) Colectilan 9 g/Tag (n=32)	<i>Auswaschphase</i> 2 Wochen <i>Behandlung</i> 3 Wochen	Italien, Mazedonien, Polen, Serbien und Montenegro 04/2003- 07/2003	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 3; Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 3, unerwünschte Ereignisse

MCI-196-E07 ¹	RCT, doppelblind, parallel, Absetzungsstudie mit initialer, offener Dosisfindungsphase	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Dialyse	<i>Dosisfindungsphase</i> Colestilan 3, 6, 9, 12 oder 15 g/Tag (n=165) <i>Absetzungsphase</i> Colestilan in gleicher Dosierung wie zu Ende der Dosisfindungsstudie (n=50) Placebo (n=54)	<i>Auswaschphase</i> 4 Wochen <i>Dosisfindungsphase</i> 12 Wochen <i>Absetzungsphase</i> 4 Wochen	Australien, Österreich, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Südafrika, Spanien, Vereinigtes Königreich 07/2007-11/2009	Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 bei Colestilan und Placebo; Veränderung des Serumkalziumspiegels von Woche 12 zu Woche 16, unerwünschte Ereignisse
MCI-196-E08	RCT, doppelblind, parallel, fixierte Dosis	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie und Hypercholesterinämie unter Dialyse	Placebo 9 Tabletten ² (n=79) Colestilan 3 g/Tag ² (n=104) Colestilan 6 g/Tag ² (n=102) Colestilan 9 g/Tag ² (n=99) Placebo 12 Tabletten ³ (n=27) Colestilan 12 g/Tag (n=103) Placebo 15 Tabletten ³ (n=26) Colestilan 15 g/Tag (n=102)	<i>Auswaschphase</i> 8 Wochen für lipidsenkende Arzneimittel, 4 Wochen für Phosphatbinder <i>Behandlung</i> 12 Wochen	Ungarn, Italien, Polen, Serbien, Mazedonien, Ukraine, Russland, Malaysia 12/2007-11/2009	Veränderung des Serumphosphat- und Serum-LDL-C-Spiegels vom Basiswert zu Woche 12; Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12, unerwünschte Ereignisse

MCI-196-J18	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 20 Jahre) mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse	Colestilan 6 g/Tag (n=29) Placebo (n=17)	<i>Beobachtungs-zeitraum</i> 2 Wochen <i>Behandlung</i> 2 Wochen	Japan 07/2002-01/2003	Veränderung des Serumphosphatspiegels; Serumkalziumspiegel, unerwünschte Ereignisse
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01	RCT, offen, parallel, Titrationsstudie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse ohne Typ-II Diabetes	Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag (n=23) Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag und Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=27) Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=25)	<i>Run-In-Phase</i> 2-8 Wochen <i>Auswaschphase</i> 2-4 Wochen <i>Behandlung</i> 2-8 Wochen	USA 12/2002-06/2004	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zum Endwert; Responder (Anzahl an Patienten mit einer Verringerung des Serumphosphatspiegels zum Basiswert von mindestens 15 % oder $\geq 1,5$ mg/dl), Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert, unerwünschte Ereignisse
MCI-196-A02	offen, parallel, Extensionsstudie zu MCI-196-A01	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse ohne Typ-II Diabetes	Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag (n=11) Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag und Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=14) Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=16)	<i>Behandlung</i> 24 Wochen	USA 04/2003 – 11/2004	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zum Endwert; Responder (Anzahl an Patienten mit einer Verringerung des Serumphosphatspiegels zum Basiswert von mindestens 15 % oder $\geq 1,5$ mg/dl), Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert, unerwünschte Ereignisse

MCI-196-A03	RCT, offen, parallel, Titrationstudie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse mit Typ-II Diabetes	Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag (n=22) Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag und Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=16) Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=21)	<i>Run-In-Phase</i> 2-8 Wochen <i>Auswaschphase</i> 2-4 Wochen <i>Behandlung</i> 2-8 Wochen	USA 12/2002-07/2004	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zum Endwert; Responder (Anzahl an Patienten mit einer Verringerung des Serumphosphatspiegels zum Basiswert von mindestens 15 % oder $\geq 1,5$ mg/dl), Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert, unerwünschte Ereignisse
MCI-196-A04	offen, parallel, Extensionsstudie zu MCI-196-A03	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse mit Typ-II Diabetes	Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag (n=14) Colestilan 3, 6, 9 oder 12 g/Tag und Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=10) Kalziumazetat in bisheriger Dosis des Patienten (n=14)	<i>Behandlung</i> 24 Wochen	USA 04/2003-11/2004	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zum Endwert; Responder (Anzahl an Patienten mit einer Verringerung des Serumphosphatspiegels zum Basiswert von mindestens 15 % oder $\geq 1,5$ mg/dl), Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert, unerwünschte Ereignisse

Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ¹	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Dialyse	Colestilan 3, 6, 9, 12 oder 15 g/Tag (n=165) Sevelamerhydrochlorid 2,4, 4,8, 7,2, 9,6 oder 12 g/Tag (n=171)	<i>Auswaschphase</i> 4 Wochen <i>Behandlung</i> 12 Wochen	Australien, Österreich, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Südafrika, Spanien, Vereinigtes Königreich 07/2007-11/2009	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 für Colestilan und Sevelamerhydrochlorid, unerwünschte Ereignisse

MCI-196-E10	offen, parallel, Titrationsstudie, Langzeitsicherheitsstudie, Extensionsstudie zu MCI-196-E07, -E08, und -E09 ⁴	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Dialyse	Colestilan 3, 6, 9, 12 oder 15 g/Tag (n=432) Sevelamerhydrochlorid 2,4, 4,8, 7,2, 9,6 oder 12 g/Tag (n=124)	40 Wochen	Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Mazedonien, Malaysia, Polen, Russland, Serbien, Südafrika, Spanien, Ukraine, Vereinigtes Königreich	Inzidenz unerwünschter Ereignisse vom Basiswert (Originalstudie) bis Endwert; Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zum Endwert, Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert, Anteil an Respondern (Serumphosphat $\leq 1,78$ mmol/l; Serumphosphat $\leq 1,95$ mmol/l; Serumphosphat, Inzidenz unerwünschter Ereignisse vom Startwert der Studie zum Endwert, Veränderung der sekundären Endpunkte (außer Responder) vom Startwert der Studie zum Endwert.
¹⁾ Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitrationsphase mit Colestilan und Sevelamerhydrochlorid enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt. ²⁾ Patienten in den Dosierungen 3, 6 und 9 g Colestilan erhielten zusätzliche Placebo-Tabletten, um die gleiche Tablettenanzahl wie in der Placebo-Gruppe zu erreichen. ³⁾ Zwei zu den Dosierungen 12 und 15 g Colestilan passende Placebo-Gruppen wurden gebildet, um die Verblindung in diesen Gruppen zu erhalten. ⁴⁾ Studie MCI-196-E09 wurde wegen Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen. Die Daten der beiden Patienten, die zu diesem Zeitpunkt an MCI-196-E09 teilgenommen hatten, wurden aus dem Studienbericht von MCI-196-E10 entfernt. CKD – <i>chronic kidney disease</i> (chronische Niereninsuffizienz), (i)PTH – (intaktes) Parathormon, LDL-C – <i>low density lipoprotein-cholesterol</i>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Placebokontrolliert					
MCI-196-A05	<i>Dosisfindungsphase</i>				1-5 Wochen vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder
	Colestilan 1 g, 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten tid				
	<i>Absetzungsphase</i>				
	Placebo in gleicher Tablettenanzahl wie zu Ende der Dosisfindungsphase	Colestilan in gleicher Tablettenanzahl wie zu Ende der Dosisfindungsphase			
MCI-196-E06	Placebo, 6 Tabletten tid	Colestilan 0,5 g, 2 Tabletten tid	Colestilan 0,5 g, 4 Tabletten tid	Colestilan 0,5 g, 6 Tabletten tid	2 Wochen vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder
		+	+		
		Placebo, 4 Tabletten tid	Placebo, 2 Tabletten tid		
MCI-196-E07 ¹	<i>Dosisfindungsphase</i>				4 Wochen vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder
	Colestilan 1 g, 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten tid, Startdosis war 2 Tabletten tid, anschließend Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel alle drei Wochen möglich				
	<i>Absetzungsphase</i>				
	Placebo in gleicher Tablettenanzahl wie zu Ende der Dosisfindungsphase	Colestilan in gleicher Tablettenanzahl wie zu Ende der Dosisfindungsphase			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCI-196-E08	Die Aufteilung in Interventionsgruppen für die Studie MCI-196-E08 ist aus Übersichtsgründen in der nachfolgenden Abbildung 4-3 dargestellt.			8 Wochen vor Studienbeginn Auswaschphase für lipidsenkende Arzneimittel 4 Wochen vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder
MCI-196-J18	Colestilan 0,5 g, 4 Tabletten tid	Placebo, 4 Tabletten tid		2 Wochen vor Studienbeginn Beobachtungsphase
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat				
MCI-196-A01	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, zweiwöchentliche Auftitration sofern keine unerwünschten Ereignisse oder ein zu niedriger Phosphatspiegel dagegen sprechen	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, zweiwöchentliche Auftitration sofern keine unerwünschten Ereignisse oder ein zu niedriger Phosphatspiegel dagegen sprechen + Kalziumazetat 667 mg, vorherige optimierte Dosis des Patienten	Kalziumazetat 667 mg, vorherige optimierte Dosis des Patienten	2-8 Wochen vor Studienbeginn Run-In-Phase (u.a. Optimierung der Kalziumazetat-Dosis) 2-4 Woche vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCI-196-A02	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, effektive Dosis aus MCI-196-A01, bei der keine moderaten oder schweren arzneimittel- bedingten Nebenwirkungen aufraten	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, effektive Dosis aus MCI-196-A01, bei der keine moderaten oder schweren Arzneimittel- verursachten Nebenwirkungen aufraten + Kalziumazetat 667 mg, vorherige Dosis aus MCI-196-A01	Kalziumazetat 667 mg, vorherige Dosis aus MCI-196-A01	Extensionsstudie zu MCI-196-A01
MCI-196-A03	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, zweiwöchentliche Auftitration sofern keine unerwünschten Ereignisse oder ein zu niedriger Phosphatspiegel dagegen sprechen	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, zweiwöchentliche Auftitration sofern keine unerwünschten Ereignisse oder ein zu niedriger Phosphatspiegel dagegen sprechen + Kalziumazetat 667 mg, vorherige optimierte Dosis des Patienten	Kalziumazetat 667 mg, vorherige optimierte Dosis des Patienten	2-8 Wochen vor Studienbeginn Run-In-Phase (u.a. Optimierung der Kalziumazetat-Dosis) 2-4 Woche vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder

MCI-196-A04	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, effektive Dosis aus MCI-196-A03, bei der keine moderaten oder schweren Arzneimittel- verursachten Nebenwirkungen aufraten	Colestilan 1 g, 2, 4, 6 oder 8 Tabletten tid, effektive Dosis aus MCI-196-A03, bei der keine moderaten oder schweren Arzneimittel- verursachten Nebenwirkungen aufraten + Kalziumazetat 667 mg, vorherige Dosis aus MCI-196-A03	Kalziumazetat 667 mg, vorherige Dosis aus MCI-196-A03	Extensionsstudie zu MCI-196-A03
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid				
MCI-196-E07 ¹	Colestilan 1 g, 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten tid, Startdosis war 2 Tabletten tid, anschließend Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel alle drei Wochen möglich	Sevelamerhydrochlorid 800 mg, 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten tid, Startdosis war 1 Tablette tid, anschließend Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel alle drei Wochen möglich		4 Wochen vor Studienbeginn Auswaschphase bisheriger Phosphatbinder

MCI-196-E10	Colestilan 1 g, 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten tid, Startdosis war 2 Tabletten tid, anschließend Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel alle zwei Wochen innerhalb der ersten 8 Wochen möglich, danach alle 4 Wochen	Sevelamerhydrochlorid 800 mg, 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten tid, Startdosis entspricht Dosis aus MCI-196-E07, anschließend Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel alle zwei Wochen innerhalb der ersten 8 Wochen möglich, danach alle 4 Wochen	Extensionsstudie zu MCI-196-E07, -E08 und E09², Patienten, die in den vorherigen Studien mit Colestilan oder Placebo behandelt wurden³, wurden in dieser Studie mit Colestilan behandelt Patienten, die in den vorherigen Studien mit Sevelamerhydrochlorid behandelt wurden, wurden auch in dieser Studie mit Sevelamer- hydrochlorid behandelt
¹⁾ Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitratationsphase mit Colestilan und Sevelamerhydrochlorid enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt. ²⁾ Studie MCI-196-E09 wurde wegen Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen. Die Daten der beiden Patienten, die zu diesem Zeitpunkt an MCI-196-E09 teilgenommen hatten, wurden nachträglich aus Studie MCI-196-E10 ausgeschlossen. tid – dreimal täglich			

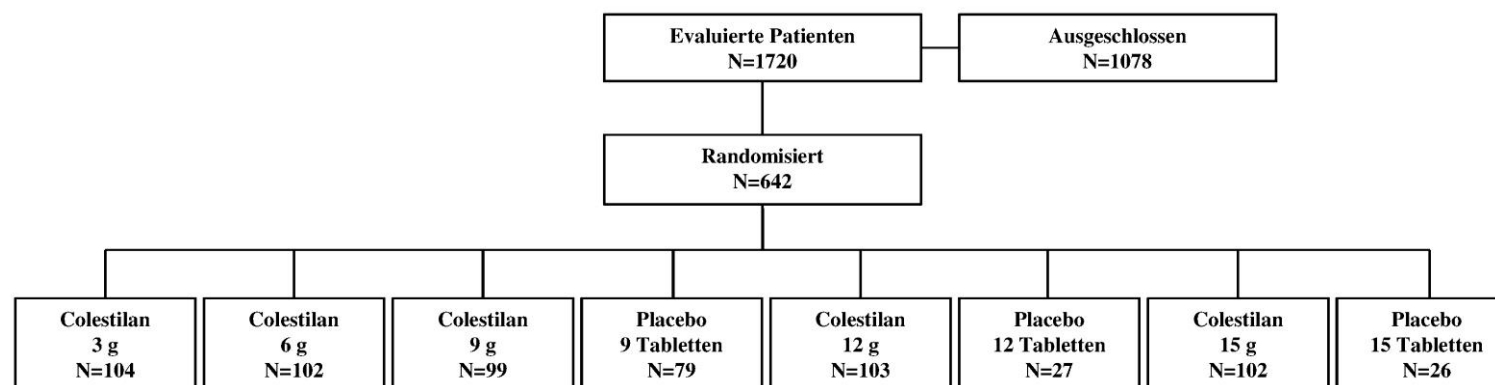


Abbildung 4-3: Aufteilung der Interventionsgruppen in Studie MCI-196-E08

Die Zahlen in Gramm stellen die jeweilige Tagesdosis an Colestilan dar, die Darreichung ist in allen Gruppen jeweils dreimal täglich in drei gleich großen Dosen. Colestilan wird jeweils in 1 g-Filtabletten verabreicht und – falls nötig – zur korrespondierenden Placebo-Tabletten-Zahl mit Placebo-Tabletten aufgefüllt (die 3 g-Interventionsgruppe beispielsweise erhält 1 Tablette Colestilan 1 g tid, sowie 2 Tabletten Placebo tid). Quelle: Studienbericht der Studie MCI-196-E08 [32], modifiziert.

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

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] ¹	Geschlecht w/m [%]	Dialysetyp HD/PD [%]
placebokontrolliert				
MCI-196-A05				
<i>Flexible Dosisphase</i>	241	55,9 ± 13,0	40,2/59,8	95,4/4,6 (N=238)
<i>Absetzungsphase</i>	168	54,8 ± 13,3	39,9/60,1	98,2/1,8 (N=164)
Placebo	83	55,0 ± 12,9	37,3/62,7	98,8/1,2 (N=81)
Colestilan	85	54,7 ± 13,8	42,4/57,6	97,6/2,4 (N=83)
MCI-196-E06	119	51,4 ± 11,8	37,8/62,2	100/0
Placebo	29	52,1 ± 12,2	44,8/55,2	100/0
Colestilan 3 g	29	53,2 ± 12,4	26,7/73,3	100/0
Colestilan 6 g	30	54,1 ± 9,4	41,9/58,1	100/0
Colestilan 9 g	31	46,2 ± 11,8	37,9/62,1	100/0
MCI-196-E07 ²				
<i>Titrationsphase (Colestilan)</i>	162	56,4 ± 14,7	33,3/66,7	94,4/5,6 (N=160)
<i>Absetzungsphase</i>	103	55,3 ± 15,3	35,0/65,0	93,2/6,8 (N=103)
Placebo	53	54,8 ± 16,1	37,7/62,3	88,7/11,3 (N=53)
Colestilan	50	55,8 ± 14,5	32,0/68,0	98,0/2,0 (N=50)
MCI-196-E08	639	49,1 ± 12,7	46,8/53,2	94,5/5,5 (N=631)
Placebo	79	47,9 ± 12,8	40,5/59,5	94,8/5,2 (N=77)
9 Tabletten				
Placebo	132	48,5 ± 11,3	41,7/58,3	95,4/4,6 (N=130)
(<u>alle Gruppen</u>) ³				
Colestilan 3 g	104	49,9 ± 12,2	46,2/53,8	91,3/8,7 (N=104)
Colestilan 6 g	102	48,7 ± 14,6	52,9/47,1	94,1/5,9 (N=101)
Colestilan 9 g	98	47,3 ± 12,6	49,0/51,0	97,9/2,1 (N=97)
Colestilan 12 g	102	49,5 ± 12,4	47,1/52,9	91,0/9,0 (N=100)
Colestilan 15 g	101	50,7 ± 11,3	45,5/54,5	97,0/3,0 (N=99)
MCI-196-J18	45	55,7 ± 10,4	20,0/80,0	100/0
Placebo	17	57,5 ± 10,2	76,5/23,5	100/0
Colestilan	28	54,6 ± 10,6	82,1/17,9	100/0

aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat				
MCI-196-A01	72	51,0 ± 16,1	33,3/66,7	100/0
Colestilan	23	50,7 ± 14,0	34,8/65,2	100/0
Colestilan + Kalziumazetat	25	48,6 ± 15,7	40,0/60,0	100/0
Kalziumazetat	24	53,8 ± 18,6	25,0/75,0	100/0
MCI-196-A02	41	51,8 ± 16,9	29,3/70,7	100/0
Colestilan	11	49,9 ± 12,9	36,4/63,6	100/0
Colestilan + Kalziumazetat	14	48,2 ± 15,3	28,6/71,4	100/0
Kalziumazetat	16	56,1 ± 20,1	25,0/75,0	100/0
MCI-196-A03	59	58,1 ± 11,3	49,2/50,8	100/0
Colestilan	22	60,5 ± 10,0	54,5/45,5	100/0
Colestilan + Kalziumazetat	16	56,3 ± 12,0	56,3/43,8	100/0
Kalziumazetat	21	56,9 ± 12,2	38,1/61,9	100/0
MCI-196-A04	38	56,3 ± 12,0	42,1/57,9	100/0
Colestilan	14	58,0 ± 10,7	42,9/57,1	100/0
Colestilan + Kalziumazetat	10	54,5 ± 12,3	60,0/40,0	100/0
Kalziumazetat	14	55,9 ± 13,7	26,8/71,4	100/0

Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid				
MCI-196-E07 ²				
<i>Titrationphase</i>	331	58,0 ± 14,3	38,1/61,9	94,4/5,6 (N=327)
Colestilan	162	56,4 ± 14,7	33,3/66,7	95,2/4,8 (N=160)
Sevelamer-hydrochlorid	169	59,5 ± 13,8	42,6/57,4	94,8/5,2 (N=167)
MCI-196-E10				
Colestilan E10 ⁴	432	50,4 ± 13,2	47,0/53,0	95,4/4,6
Colestilan E07 ⁵	76	56,1 ± 15,1	32,9/67,1	94,7/5,3
Sevelamer-hydrochlorid	124	59,0 ± 13,9	42,7/57,3	96,0/4,0
¹⁾ Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung ²⁾ Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitrationphase mit Colestilan und Sevelamerhydrochlorid enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt. ³⁾ Diese Gruppe enthält die gepoolten Daten aller Placebo-Gruppen (inklusive Placebo 9 Tabletten) ⁴⁾ Diese Gruppe enthält die Daten aller Patienten in Studie MCI-196-E10, die mit Colestilan behandelt wurden (inkl. Colestilan E07). ⁵⁾ Diese Gruppe enthält die Daten der Patienten in Studie MCI-196-E10, die mit Colestilan behandelt wurden und zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. Alle Angaben beziehen sich auf N, sofern nicht entsprechend anders vermerkt. HD – Hämodialyse, PD – Peritonealdialyse, n.a. – nicht angegeben				

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

Bei allen der hier genannten Studien handelt es sich um Studien, die im Rahmen der Zulassung eingereicht wurden. Sie untersuchen primär die serumphosphatsenkende Wirkung von Colestilan, betrachten sekundär jedoch auch die Auswirkung des Einsatzes dieses Wirkstoffes auf andere Parameter, wie z.B. den Serumkalziumspiegel, oder auch die mit dem Wirkstoff verbundenen Nebenwirkungen.

Alle genannten Studien wurden bei erwachsenen Patienten im Stadium des chronischen Nierenversagens (CKD Stadium 5) mit Hyperphosphatämie, die eine Dialyse erhalten, durchgeführt und überschreiten somit nicht das Anwendungsgebiet von BindRen[®]. Weiterhin waren alle Studien im Parallelendesign gestaltet.

Bei den Studien A02¹⁸, A04 und E10 handelt es sich um Extensionsstudien anderer Studien (A02→A01, A04→A03, E10¹⁹→E07), in denen keine erneute Randomisierung der Versuchsgruppen stattgefunden hat. Da auch methodisch keine wesentlichen Unterschiede

¹⁸ Aus Vereinfachungsgründen wird in diesem Abschnitt auf den Zusatz MCI-196 in der Bezeichnung der Studie verzichtet, da er für alle Studien gleich ist.

¹⁹ In die Studie E10 wurden zudem alle Patienten aus Studie E08 in den Colestilan-Arm aufgenommen.

zwischen den jeweiligen Studien bestehen, werden jeweils ursprüngliche Studie und Extensionsstudie als kombinierte Studien betrachtet. Bei den Studien A01/A03 sowie A02/A04 handelt es sich zudem um komplementäre Studien, die zusammengekommen das Anwendungsgebiet von Colestilan vollständig abbilden (A01 und A02 analysieren das Anwendungsgebiet bei nicht-diabetischen Patienten, A03 und A04 bei diabetischen Patienten). Die zusammengefasste Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse dieser vier Studien wurde bereits in den Studienprotokollen festgelegt und wird somit auch hier soweit möglich zusammengefasst über alle Studien berichtet.

Die meisten der in den oben stehenden Tabellen genannten Studien wurden placebokontrolliert durchgeführt (A05, E06, E07, E08, J18), ein Teil der Studien jedoch auch mit aktivem Komparator (Kalziumazetat in A01, A02, A03, A04; Sevelamerhydrochlorid in E07, E10). Wann immer Colestilan gegen Placebo verglichen wurde, wurde Colestilan in fester Dosis verabreicht und Patient sowie Behandler wurden verblindet. Die Studien E06 und E07 enthielten jedoch zusätzlich zu der placebokontrollierten Absetzungsphase jeweils eine Dosisfindungsphase, in der die patientenoptimierte Dosis an Colestilan für die anschließende Absetzungsphase bestimmt wurde.

In Vergleichsstudien mit aktivem Komparator wurde Colestilan hingegen im Verlauf des Vergleiches in Abhängigkeit des Serumphosphatspiegels und etwaiger arzneimittelbedingter Nebenwirkungen titriert verabreicht. Die Startdosis im aktiven Vergleich mit Kalziumazetat (A01/A02/A03/A04) betrug hierbei 3 g Colestilan pro Tag und wurde im weiteren Verlauf forciert auftritiert (sofern keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen dagegen sprachen). 98 % der Probanden in Studie A01 und 97 % der Probanden in A03 erhielten hierbei nach 2 Wochen mindestens 6 g/Tag als Erhaltungsdosis und erfüllten somit die Voraussetzungen des zugelassenen Anwendungsgebietes. Die Startdosis im direkten Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid (E07/E10) betrug 6 g pro Tag und konnte auf- oder abtitriert werden. In Studie E07 erhielten jedoch zu keinem Zeitpunkt mehr als 3,4 % der Probanden mit 3 g/Tag eine nicht zugelassene Dosis, in Studie E10 betrug der Anteil an Probanden mit einer Dosis von 3 g/Tag nie mehr als 5,3 %.

Im oben genannten Studienpool befinden sich sowohl Kurzzeitstudien, deren eigentliche Behandlungsphase zwischen 2 und 12 Wochen betrug (A05, E06, E07²⁰, E08, J18), als auch Langzeitstudien mit einer Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen (A01/A02, A03/A04, E07/E10). Den Studien war grundsätzlich eine Auswaschphase vorgeschaltet, deren Sinn u.a. darin bestand, Effekte durch die vorherige Phosphatbindertherapie der Probanden auszuwaschen. In den Extensionsstudien A02, A04 und E10 fand diese Auswaschphase in den jeweils vorgeschalteten Studien A01, A03 bzw. E07 und E08 statt.

²⁰ Placebokontrollierte Absetzungsphase

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Placebokontrolliert							
MCI-196-A05	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)							
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat							
MCI-196-A01 MCI-196-A03 ²	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02 MCI-196-A04 ²	ja ³	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid							
MCI-196-E07 ¹	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
MCI-196-E10	ja ⁴	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
¹⁾ Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitratonsphase mit Colestilan und Sevelamerhydrochlorid enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt. ²⁾ Bei den Studien MCI-196-A01 und MCI-196-A03 handelt es sich um komplementäre Studien, die zusammen das Anwendungsgebiet von Colestilan vollständig abbilden. Aus diesem Grund werden die genannten Studien und ihre jeweiligen Extensionsstudien MCI-196-A02 und MCI-196-A04 zusammenfassend dargestellt. ³⁾ In den Extensionsstudien erhielten die Probanden weiterhin die Intervention, die sie in der Originalstudie erhalten hatten, es fand keine erneute Randomisierung statt. Die Studien werden in den Ergebnissen zusammenfassend dargestellt. ⁴⁾ Extensionsstudie zu MCI-196-E07. Die Probanden erhielten weiterhin die Intervention, die sie in der Originalstudie erhalten hatten, es fand keine erneute Randomisierung statt. Die Studien werden in den Ergebnissen zusammenfassend dargestellt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

In allen placebokontrollierten Studien wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Es handelt sich ausnahmslos um doppelt-verblindete Studien, d. h. Patient und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Das Verzerrungspotential in den placebokontrollierten Studien ist somit als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

In den direkt-vergleichenden Studien in Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder) wurde in den Originalstudien die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und auch die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In den Extensionsstudien wurde keine Neueinteilung der Gruppen vorgenommen, die Probanden erhielten weiterhin ihre ursprüngliche Studienmedikation. Als entscheidend für die Beurteilung des Zusatznutzens wird die übergreifende Betrachtung von Original- und Extensionsstudie gesehen. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit durch die Randomisierung in der Originalstudie gegeben.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung von Patient und Behandler fand daher nicht statt. Es wurden jedoch ausschließlich Endpunkte erhoben, die nicht oder nur in geringem Maße abhängig von subjektiven Einflussfaktoren sind. Es ist daher aufgrund der fehlenden Verblindung höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Das Verzerrungspotential in den direkt-vergleichenden Studien in Teilanwendungsgebiet AI ist somit insgesamt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

In den direkt-vergleichenden Studien in Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder) wurde in Studie MCI-196-E07 die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und auch die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In der Extensionsstudie MCI-196-E10 wurde keine Neueinteilung der Gruppen vorgenommen, die Probanden erhielten weiterhin die Studienmedikation, die sie in der jeweiligen Originalstudie erhalten hatten. Als entscheidend für die Beurteilung des Zusatznutzens wird die übergreifende

Betrachtung von Original- und Extensionsstudie gesehen. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit durch die Randomisierung in der Originalstudie gegeben.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung von Patient und Behandler fand daher im direkten Vergleich zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid nicht statt. Es wurden jedoch ausschließlich Endpunkte erhoben, die nicht oder nur in geringem Maße abhängig von subjektiven Einflussfaktoren sind. Es ist daher aufgrund der fehlenden Verblindung höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

In der placebokontrollierten Absetzungsphase von Studie MCI-196-E07 wurde jedoch eine Verblindung von Patient und Behandler vorgenommen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Das Verzerrungspotential in den direkt-vergleichenden Studien in Teilanwendungsgebiet AII ist somit insgesamt als niedrig anzusehen.

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.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	Veränderung des Serumphosphatspiegels	Anteil Responder Serumphosphat	Veränderung des Serumkalziumspiegels	Kardiovaskuläre Ereignisse	Hyperkalzämien	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
placebokontrolliert									
MCI-196-A05	ja	ja	ja ¹	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MCI-196-E06	ja	ja	ja ²	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MCI-196-E07 ³	ja	ja	ja ¹	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MCI-196-E08	ja	ja	ja ¹	ja	ja	ja	ja	ja	ja
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)									
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat									
MCI-196-A01	ja	ja	ja ⁴	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MCI-196-A03									
MCI-196-A02	ja	ja	ja ⁴	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MCI-196-A04 ⁵									
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid									
MCI-196-E07 ³	ja	ja	ja ⁷	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MCI-196-E10 ⁶	ja	ja	ja ⁷	ja	ja	ja	ja	ja	ja
¹⁾ Definiert durch Erreichen eines Serumphosphatwertes $\leq 1,78$ mmol/l. ²⁾ Definiert als Verringerung des Serumphosphatwertes zum Basiswert um mindestens 15 %, 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl), durch Erreichen eines Serumphosphatwertes von $\leq 1,6$ mmol/l bzw. durch Erfüllung eines der Responderkriterien. ³⁾ Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitratationsphase mit Colestilan und Sevelamerhydrochlorid enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt. ⁴⁾ Definiert als Verringerung des Serumphosphatwertes zum Basiswert um mindestens 15 % bzw. 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) ⁵⁾ Bei den Studien MCI-196-A01 und MCI-196-A03 handelt es sich um komplementäre Studien, die zusammen das Anwendungsgebiet von Colestilan vollständig abbilden. Aus diesem Grund werden die genannten Studien und ihre jeweiligen Extensionsstudien MCI-196-A02 und MCI-196-A04 zusammenfassend dargestellt. ⁶⁾ Bei der Studie MCI-196-E10 handelt es sich um die Extensionsstudie zu MCI-196-E07. Beide Studien werden zusammenfassend dargestellt. ⁷⁾ Definiert durch Erreichen eines Serumphosphatwertes $\leq 1,78$ mmol/l bzw. $\leq 1,95$ mmol/l.									

Hinweise zur statistischen Auswertung der Endpunkte

Die in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend ihrer Operationalisierung vergleichend einander gegenübergestellt; zur Beschreibung kontinuierlicher Variablen wurden hierzu die Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung, zur Beschreibung dichotomer Variablen die absolute Anzahl und der relative Anteil aufgetretener Ereignisse verwendet. Berichtet werden jeweils die Ergebnisse der Analysen der Intention-to-treat (ITT)-Population bzw. im Fall der unerwünschten Ereignisse der Sicherheitspopulation (SAF). Sofern nicht anders angegeben, wurden fehlende Werte anhand der *last observation carried forward* (LOCF)-Methode ersetzt. Genaue Angaben zur jeweils verwendeten Art der statistischen Analyse finden sich in den folgenden Abschnitten getrennt für kontinuierliche und dichotome Variablen. Werte, die im Studienbericht nicht angegeben waren, wurden *post hoc* ebenfalls mit der hier beschriebenen Methodik berechnet (die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Modul 5 hinterlegt [14]).

Es sollte allgemein noch angemerkt werden, dass der Begriff der Signifikanz, sofern er nicht den primären Endpunkt betrifft, i. d. R. hier nicht im Sinne der schließenden Statistik, sondern lediglich deskriptiv zu verstehen ist.

Kontinuierliche Variablen

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden für kontinuierliche Variablen i. d. R. mit einer Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*, ANCOVA) untersucht. Hierbei wurden Behandlung und (gepoolte) Zentren als Faktoren und der entsprechende Basiswert der analysierten Behandlungsphase²¹ als Kovariate zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % untersucht. Berichtet werden jeweils die Differenz der *least square means* (Δ LSM), das 95 % Konfidenzintervall (KI) der Differenz und der zugehörige p-Wert. Eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Zentren wurde durch Hinzufügen eines entsprechenden Interaktionsterms zum 10 %-Niveau überprüft. Ergaben sich hieraus keine Hinweise für eine Interaktion, wurde diese nicht weiter verfolgt.

Ausnahmen des hier beschriebenen Vorgehens waren:

- MCI-196-E07: Für die Veränderung des Serumphosphatspiegels in der offenen Dosistitutionsphase wurde das 90 % KI bestimmt. Colestilan wurde als nicht-unterlegen zu Sevelamerhydrochlorid angesehen, wenn die obere Grenze des KIs der Differenz der Veränderungen +0,15 mmol/l nicht überschritt.
- MCI-196-E08: Für die Veränderung des Serumphosphatspiegels wurde der Vergleich zwischen 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan und Placebo auf einem Signifikanzniveau von

²¹ In der Analyse der placebokontrollierten Absetzungsphasen in Studien MCI-196-A05 und -E07 handelt es sich hierbei zum Beispiel um den Wert zu Woche 12 und nicht um den Basiswert der Studie. Im Gegensatz dazu wird in der Analyse der offenen Dosistitutionsphase von Studie MCI-196-E07 der Basiswert der Studie herangezogen.

3 % durchgeführt, der Vergleich zwischen 12 g + 15 g Colestilan und Placebo wurde auf einem Signifikanzniveau von 1 % durchgeführt.

Die Anzahl der Tabletten wurde als zusätzlicher Faktor in die Analyse aufgenommen.

Dichotome Variablen

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden für dichotome Variablen mit Hilfe der logistischen Regression unter Einbeziehung von Behandlung, (gepoolten) Zentren, Geschlecht und Altersgruppe als Faktoren und für die Responder-Analyse des entsprechenden Basiswerts der analysierten Behandlungsphase²² als Kovariate analysiert. Berichtet werden Odds Ratios (OR) mit 95 % KI und, falls im Studienbericht gelistet, der zugehörige p-Wert. Liegt kein p-Wert vor, wird die statistische Signifikanz der Unterschiede anhand des 95 % Konfidenzintervalls abgeleitet. Hierbei werden Unterschiede, deren Konfidenzintervall nicht den Nulleffekt (im Falle der Odds Ratios 1) enthalten, als signifikant zu einem Niveau von $\alpha=0,05$ bezeichnet.

Es gilt hierbei zu beachten, dass beim Vorliegen von Nullzellen eine Interpretation von ORs nur sehr eingeschränkt möglich ist und daher auch nicht durchgeführt wird.

²² In der Analyse der placebokontrollierten Absetzungsphasen in Studien MCI-196-A05 und -E07 handelt es sich hierbei zum Beispiel um den Wert zu Woche 12 und nicht um den Basiswert der Studie. Im Gegensatz dazu wird in der Analyse der offenen Dosistiturationsphase von Studie MCI-196-E07 der Basiswert der Studie herangezogen.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Todesfälle im Studienzeitraum
MCI-196-E06	Todesfälle im Studienzeitraum
MCI-196-E07 ¹	Todesfälle im Studienzeitraum (placebokontrollierte Absetzungsphase)
MCI-196-E08	Todesfälle im Studienzeitraum
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03	Todesfälle im Studienzeitraum
MCI-196-A02 MCI-196-A04	Todesfälle im Studienzeitraum
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ²	Todesfälle im Studienzeitraum (offene Dosistitratationsphase)
MCI-196-E10	Todesfälle im Studienzeitraum
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase	
²⁾ Offene Dosistitratationsphase	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitratationsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08/

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitutionsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)	1/245 (0,4 %)				
MCI-196-A05 (SAF2)	0/86	1/83 (1,2 %)		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06	0/30	0/31	0/29	-	-
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)	0/50	0/53		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo 9 Tabletten	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E08	0/102	1/98 (1,0 %)	2/79 (2,5 %)	-	-
	Colestilan 12 g	Colestilan 15 g	Placebo ¹	Colestilan 12 g/ Placebo	Colestilan 15 g/ Placebo
MCI-196-E08	2/102 (2,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/132	-	-
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat					
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	Colestilan/ Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03 ²	0/45	0/43	0/46	-	
MCI-196-A02 MCI-196-A04 ²	0/25	0/24	0/30	-	

Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid				
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>
MCI-196-E07 (SAF1)	2/162 (1,2 %)	1/169 (0,6 %)		-
MCI-196-E10 ²				
SAF1	12/432 (2,8 %)	4/124 (3,2 %)		-
SAF1.7	7/76 (9,2 %)	4/124 (3,2 %)		-
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. ³⁾ SAF1 enthält alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie E10, SAF1.7 enthält alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. RR – risk ratio; OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall				

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde statt der ITT-Population die jeweilige Sicherheitspopulation (SAF) der einzelnen Studien ausgewertet. Das ITT-Prinzip ist jedoch dennoch erfüllt, da den Sicherheitspopulationen sämtliche randomisierten Probanden zugerechnet wurden, die die Studienmedikation erhalten hatten.

In den betrachteten Studien im Indikationsgebiet traten keine oder nur sehr wenige Todesfälle auf. Da augenscheinlich keine größeren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten sind, erscheint eine weitergehende statistische Auswertung als nicht sinnvoll; es wird daher auf die Angabe von Odds Ratios verzichtet.

In den placebokontrollierten Studien traten nur sehr wenige Todesfälle während der Behandlungsphase auf. Lediglich in den Studien MCI-196-A05 und -E08 verstarben Patienten unter Colestilan- oder Placebobehandlung. Ein augenscheinlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht festzustellen. Darüber hinaus wurden sämtliche Tode in beiden Studien mit Ausnahme eines Falles als in nicht ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation betrachtet. Bei der Ausnahme handelte es sich um den Todesfall im Placebo-Arm der Studie MCI-196-A05; hier wurde die mögliche Beziehung zur Studienmedikation als entfernt angesehen.

Keine Todesfälle traten in den Studien MCI-196-A01/-A03 und MCI-196-A02/-A04 auf.

Im Gegensatz zur placebokontrollierten Absetzungsphase von Studie MCI-196-E07, in der keine Todesfälle auftraten, kam es in der vorangegangenen offenen Phase, in der Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid verglichen wurde, zu einigen Todesfällen, dies jedoch mit einem Anteil von 1,2 bzw. 0,6 % ebenfalls nur in sehr geringer Zahl. In den drei aufgetretenen Fällen wurde zudem die Medikation als nicht ursächlich für den Tod betrachtet. Zusätzlich zu den genannten Fällen trat ein weiterer Todesfall auf, der jedoch mehr als dreißig Tage nach Studienabbruch des Probanden eintrat und somit nicht als therapiebedingte Nebenwirkung

betrachtet wurde. Da das untersuchte Ereignis nur in sehr geringer Zahl auftrat und zudem der Unterschied zwischen den Gruppen sehr gering ist, kann weder für die eine noch für die andere Intervention ein Vorteil beschieden werden.

Ebenso wie in der korrespondierenden Originalstudie MCI-196-E07 traten auch in der Studie MCI-196-E10 sowohl im Colestilan-Arm als auch im Sevelamerhydrochlorid-Arm nur eine sehr geringe Anzahl an Todesfällen (2,8 % bzw. 3,2 %) auf. Darüber hinaus zeigen sich auch hier keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Interventionsarmen. Von den 12 Todesfällen im Colestilan-Arm und den 4 im Sevelamerhydrochlorid-Arm wurden 6 bzw. 2 der Systemorganklasse der kardialen Störungen zugerechnet. Alle Todesfälle wurden als therapiebedingt, aber nicht in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehend betrachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dokuments zusammengefasst betrachtet. Für den Endpunkt „Mortalität“ ist eine übergreifende Analyse jedoch nicht möglich, da Probanden die jeweilige Originalstudie beendet haben mussten, um an den Extensionsstudien teilnehmen zu können.

Die Studien MCI-196-A01 und -A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und -A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.2 Veränderung des Serumphosphatspiegels – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Veränderung des Serumphosphatspiegels“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF) in der ITT-Population <i>Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 (LOCF) in der ITT-Population¹</i>
MCI-196-E06	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 3 (LOCF) in der ITT-Population
MCI-196-E07 ²	Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF) in der ITT-Population.
MCI-196-E08	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 (LOCF) in der ITT-Population
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zum Endwert (LOCF) in der ITT-Population
MCI-196-A02 MCI-196-A04	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert (Untersuchung 3 aus MCI-196-A01 bzw. -A03) zum Ende von Studie MCI-196-A02 bzw. -A04 (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population. Veränderung des Serumphosphatspiegels von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studien) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population.
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 in Studie MCI-196-E07 (in der ITT-Population) Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert der Originalstudie zum Ende von MCI-196-E10, sowie von Start bis zum Ende von MCI-196-E10 in der ITT-Population.
¹⁾ Offene Dosistitrationsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ³⁾ Offene Dosistitrationsphase LOCF – last observation carried forward, ITT – intention to treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für der Veränderung des Serumphosphatspiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitrationsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitutionsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Serumphosphatspiegels“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Veränderung des Serumphosphatspiegels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1			Arm 2			Arm 3			Behandlungseffekt					
Placebokontrolliert															
	Colestilan			Placebo			Colestilan - Placebo								
MCI-196-A05	n	MW	SD												
ITT1 ¹															
Basiswert	241	2,44	0,54												
Woche 12	241	1,94	0,51												
Veränderung Woche 12 zum Basiswert	241	-0,50	0,66												
ITT2	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI		p		
Woche 12	85	1,85	0,46	83	2,00	0,43									
Woche 16	85	1,84	0,48	83	2,23	0,55									
Veränderung Woche 16 zu Woche 12	85	-0,01	0,48	83	0,23	0,55									
	Colestilan 6 g			Colestilan 9 g			Placebo			Colestilan 6 g - Placebo			Colestilan 9 g - Placebo		
MCI-196-E06 ²	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	p	ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	30	2,31	0,57	31	2,33	0,42	29	2,29	0,45						
Woche 3	30	2,04	0,38	31	2,07	0,42	29	2,25	0,55						
Veränderung Woche 3 zum Basiswert	30	-0,27	0,47	31	-0,26	0,38	29	-0,04	0,50	-0,22	-0,42, -0,03	0,027	-0,20	-0,40, -0,01	0,043

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Colestilan				Placebo			Colestilan - Placebo								
MCI-196-E07 (ITT2)	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI		p		
Woche 12	50	1,87	0,44	53	1,79	0,47									
Woche 16	50	1,80	0,51	53	2,20	0,55									
Veränderung Woche 12 zu Woche 16 ³	50	-0,07	0,47	52	0,41	0,48				-0,43 (0,09)		-0,60, -0,25		<0,001	
Colestilan 6 g				Colestilan 9 g			Placebo 9 Tabletten			Colestilan 6 g - Placebo			Colestilan 9 g - Placebo		
MCI-196-E08 ²	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	p	ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	101	2,43	0,45	97	2,46	0,49	77	2,36	0,44						
Woche 12	100	2,18	0,56	87	2,15	0,53	76	2,31	0,54						
Veränderung Woche 12 zu Basiswert ³	100	-0,25	0,64	87	-0,31	0,54	76	-0,05	0,53	-0,17	-0,32, -0,01	0,036	-0,21	-0,37, -0,05	0,009
Colestilan 12 g + 15 g				Placebo			Colestilan (12 g + 15 g) - Placebo								
MCI-196-E08 ²	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI		p		
Basiswert	199	2,33	0,47	130	2,33	0,47									
Woche 12	181	2,01	0,50	129	2,29	0,56									
Veränderung Woche 12 zu Basiswert ³	181	-0,34	0,55	129	-0,04	0,55				-0,28		-0,39, -0,18		<0,001	

aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Kalziumazetat												
	Colestilan			Colestilan + Kalziumazetat			Kalziumazetat			Colestilan - Kalziumazetat		
MCI-196-A01 ⁴ MCI-196-A03	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	45	2,45	0,53	40	2,53	0,46	45	2,31	0,45			
Woche 9	46	2,12	0,54	40	1,88	0,53	45	1,76	0,49			
Veränderung Woche 9 zum Basiswert	46	-0,33	0,60	40	-0,65	0,61	45	-0,56	0,56	0,32	0,11, 0,53	0,003
MCI-196-A02 ⁴ MCI-196-A04	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	P
Basiswert der Originalstudie	25	2,55	0,49	24	2,58	0,53	30	2,24	0,39			
Woche 24	25	2,03	0,35	23	1,96	0,50	29	1,83	0,49			
Veränderung Woche 24 zum Basiswert der Originalstudie	25	-0,52	0,54	23	-0,57	0,60	29	-0,39	0,65	0,16	-0,10, 0,41	0,232
aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid												
	Colestilan			Sevelamer- hydrochlorid			Colestilan - Sevelamer					
MCI-196-E07 (ITT1)	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	90 % KI	p
Basiswert	160	2,33	0,41	167	2,40	0,49						
Woche 12	153	1,96	0,55	164	1,69	0,39						
Veränderung Woche 12 zu Basiswert³	153	-0,36	0,53	164	-0,70	0,50				0,29 (0,05)	0,21, 0,38	<0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCI-196-E10 ⁵	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	p
ITT1										
Woche 0	429	2,01	0,46	124	1,67	0,34				
Woche 40	429	1,90	0,49	124	1,63	0,45				
Veränderung Woche 40 zu Woche 0	429	-0,11	0,57	124	-0,03	0,44		0,12	0,00, 0,23	0,044
ITT1.7	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	P
Woche 0	75	1,95	0,55	124	1,67	0,34				
Woche 40	75	1,75	0,54	124	1,63	0,45				
Veränderung Woche 40 zu Woche 0	75	-0,20	0,65	124	-0,03	0,44		0,03	-0,12, 0,17	0,696
MCI-196-E10 ⁵	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	P
ITT2										
Basiswert der Originalstudie	429	2,29	0,44	124	2,36	0,43				
Woche 12 der Originalstudie ⁶	426	1,97	0,44	123	1,66	0,34				
Woche 40	429	1,90	0,48	124	1,63	0,45				
Veränderung Woche 40 zum Basiswert der Originalstudie	429	-0,40	0,57	124	-0,73	0,59		0,24	0,13, 0,35	<0,001

ITT2.7	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert der Originalstudie	75	2,22	0,40	124	2,36	0,43				
Woche 12 der Originalstudie ⁶	75	1,79	0,37	123	1,66	0,34				
Woche 40	75	1,75	0,54	124	1,63	0,45				
Veränderung Woche 40 zum Basiswert der Originalstudie	75	-0,47	0,54	124	-0,73	0,59		0,16	0,02, 0,30	0,026

¹⁾ Offene Dosistitrationsphase ohne Komparator. Die Ergebnisse werden rein informativ dargestellt.
²⁾ Diese Studie enthielt einen weiteren Arm, der die Wirksamkeit von 3 g Colestilan untersuchte. Da diese Dosierung jedoch nicht innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Colestilan liegt, wird der entsprechende Arm nicht dargestellt.
³⁾ Für die deskriptive Beschreibung wurden Patienten, deren Werte später als einen Tag nach letzter Einnahme der Studienmedikation erhoben wurden, nicht in die ITT-Analyse aufgenommen. Zur Bestimmung der Gruppenunterschiede (ΔLSM, 95 % KI, p-Wert) wurden fehlende Werte dieser Patienten jedoch durch den letzten bekannten Wert innerhalb der Behandlungsphase (LOCF) ersetzt.
⁴⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst.
⁵⁾ ITT1 und 2 enthalten alle Patienten in Studie MCI-196-E10, ITT1.7 und 2.7 enthalten nur Patienten, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten.
⁶⁾ Werte sind rein informativ aufgeführt; es wurde kein LOCF durchgeführt.

Angegeben sind die Ergebnisse der ITT-Analyse, fehlende Werte wurden nach LOCF ersetzt. Serumphosphatwerte sind als mmol/l angegeben; für im Studienbericht lediglich als mg/dl berichtete Werte, erfolgte eine Umrechnung nach der Formel mmol/l=0,3229*mg/dl.

ITT – *intention to treat*, LOCF – *last observation carried forward*, n – Anzahl der Probanden, MW – arithmetisches Mittel, SD – Standardabweichung, ΔMW – Differenz der Mittelwerte, ΔLSM – Differenz der *least square means*, SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens von Colestilan kann u. a. anhand der placebokontrollierten Studien abgeleitet werden. Innerhalb dieser Studien wurden zwei unterschiedliche Studiendesigns umgesetzt. Während im ersten Design Colestilan (und Placebo) in Fixdosis unmittelbar im Anschluss an die Auswaschphase verabreicht wurde, wurde im zweiten Design nach der Auswaschphase zunächst in einer Dosistitratationsphase eine optimierte Colestilan-Dosis etabliert, die bei einem Teil der Patienten in der folgenden Absetzungsphase durch Placebo ersetzt wurde.

In den placebokontrollierten Studien, in denen Colestilan in Fixdosis mit Placebo verglichen wurde (MCI-196-E06, -E08), führte der Einsatz von Colestilan (in verschiedenen Dosierungen) zu einer klinisch relevanten Abnahme des Serumphosphatspiegels gegenüber dem jeweiligen Basiswert, während der Serumphosphatspiegel in den placebokontrollierten Armen nicht oder nur kaum abnahm. Tendenziell produzierten die höheren Dosierungen von Colestilan eine stärkere Abnahme des Serumphosphatspiegels gegenüber dem Basiswert, statistische Analysen hierzu wurden jedoch nicht durchgeführt oder waren nicht ausreichend gepowert um einen Unterschied zwischen den Dosierungen zu zeigen. Mit Ausnahme der 6 g-Dosierung in MCI-196-E08²³ war jedoch für alle hier betrachteten Dosierungen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit gegenüber Placebo zu beobachten. In Studie MCI-196-E08 konnten diese Ergebnisse durch eine *Mixed model repeated measures* (MRMM)-Analyse bestätigt werden (siehe Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse anhand einer MRMM-Analyse in MCI-196-E08 (Woche 12)

Vergleich	Δ LSM	95 % KI	p
6 g Colestilan und 9 Tabletten Placebo	-0,12	-0,29, 0,05	0,149
9 g Colestilan und 9 Tabletten Placebo	-0,24	-0,42, -0,07	0,006
12 g + 15 g Colestilan und Placebo (gepoolt)	-0,27	-0,39, -0,15	<0,001
Serumphosphatwerte sind in mmol/l angegeben. Δ LSM – Differenz der LS Means; KI - Konfidenzintervall			

Die Ergebnisse aus den Fixdosis-Studien werden weiterhin gestützt durch die Analyse der Studien MCI-196-A05 und -E07. In diesen Studien führte die Substitution von Colestilan durch Placebo in der Absetzungsphase für einen Teil der Probanden zu einem Anstieg im Serumphosphatspiegel (+0,23 mmol/l bzw. +0,41 mmol/l gegenüber dem Basiswert der Absetzungsphase), während Probanden, die in dieser Phase weiterhin Colestilan in zuvor optimierter Dosis erhielten, tendenziell eine weitergehende Abnahme zeigten (-0,01 mmol/l

²³ Anmerkung: Die ANCOVA wurde für die Colestilan-Arme mit 3, 6 oder 9 g Colestilan gegenüber 9 Tabletten Placebo wurde in dieser Studie zu einem Signifikanzniveau von 3 % durchgeführt, das der p-Wert im Falle von 6 g Colestilan nur leicht überschreitet (p=0,036).

bzw. -0,07 mmol/l). Der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Studien signifikant. Eine Sensitivitätsanalyse in Studie MCI-196-E07, die für die durchgeführte ANCOVA bei Probanden, deren letzter Serumphosphatwert mehr als einen Tag nach Beendigung der Studienmedikation erhoben wurde, die zu diesem Zeitpunkt gemessenen Werte statt des letzten Wertes vor Woche 16 verwendeten, führte zu einem identischen Ergebnis (Δ LSM: -0,43 mmol/l; 95 % KI: -0,60, -0,25; $p < 0,001$). Eine weitere Analyse, die 6 Probanden (3 je Intervention) des Studienzentrums 225 ausschloss²⁴, führte zu einer leichten Erhöhung der LS Means für Placebo, änderte jedoch nichts an der grundlegenden Schlussfolgerung aus den statistischen Auswertungen (Δ LSM: -0,43 mmol/l, 95 % KI: -0,62, -0,25, $p < 0,001$)²⁵. Eine MMRM-Analyse kam darüber hinaus zu ähnlichen Ergebnissen, wie die in der Studie durchgeführte ANCOVA (Δ LSM (Woche 16): -0,43 mmol/l, 95 % KI: -0,61, -0,25, $p < 0,001$).

Im Teilanwendungsgebiet AI wurde Colestilan mit Kalziumazetat in den Studien MCI-196-A01, -A02, -A03 und -A04 verglichen. Beide Wirkstoffe zeigen eine ähnliche Effektivität in der Senkung des Serumphosphatspiegels. Die Senkung des Serumphosphatspiegels durch Colestilan in den gepoolten Originalstudien ist zunächst weniger stark ausgeprägt als die durch Kalziumazetat erreichte (-0,33±0,60 mmol/l gegenüber -0,56±0,56 mmol/l). Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass die Therapie mit Colestilan in dieser Studie mit 3 g begonnen wurde und damit mit einer Dosierung, die später als nicht ausreichend wirksam identifiziert wurde, während Kalziumazetat in patientenoptimierter Dosierung von Beginn der Behandlungsphase an eingesetzt wurde. Dies zeigt sich auch an der Entwicklung des Serumphosphatspiegels im Colestilan-Arm (siehe Abbildung 4-4), in dem erst nach Woche 2, d. h. nach Auftitration auf 6 g Colestilan eine Abnahme des Serumphosphatspiegels zu beobachten ist. Im weiteren Verlauf der Originalstudie und insbesondere während der Extensionsstudie nivellierte sich jedoch der Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat, so dass am Ende der Extensionsstudie vergleichbare Veränderungen gegenüber dem Basiswert der Originalstudie zwischen beiden Therapiearmen zu beobachten sind (-0,52±0,54 mmol/l gegenüber -0,39±0,65 mmol/l). Entsprechend war am Ende der Extensionsstudie kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Serumphosphatspiegels gegenüber dem Basiswert der Originalstudie zwischen dem Colestilan- und dem Kalziumazetat-Arm zu beobachten (Δ LSM: 0,16; 95 % KI: -0,10, 0,41, $p = 0,232$).

Allgemein lässt sich noch berichten, dass der Betrag der Verringerung des Serumphosphatspiegels gegenüber dem Basiswert der Originalstudie sowohl am Ende der Originalstudie als auch am Ende der Extensionsstudie im Kombinationsarm von Colestilan und Kalziumazetat jeweils numerisch höher lag als in den entsprechenden Monotherapiearmen. Eine statistische Analyse hierzu wurde jedoch nicht vorgenommen.

²⁴ Während einer Audit-Maßnahme wurden mögliche GCP-Abweichungen in Zentrum 225 berichtet, wodurch die Reliabilität der Daten dieses Zentrums in Frage gestellt wurde. Da jedoch nur eine geringe Anzahl Probanden auf dieses Zentrum randomisiert wurden, waren die Daten dieser Probanden nicht auszuschließen, sondern anhand einer Sensitivitätsanalyse den Einfluss der Daten auf die Schlussfolgerungen abzuschätzen.

²⁵ Werte umgerechnet anhand der Formel $\text{mmol/l} = 0,3229 \cdot \text{mg/dl}$.

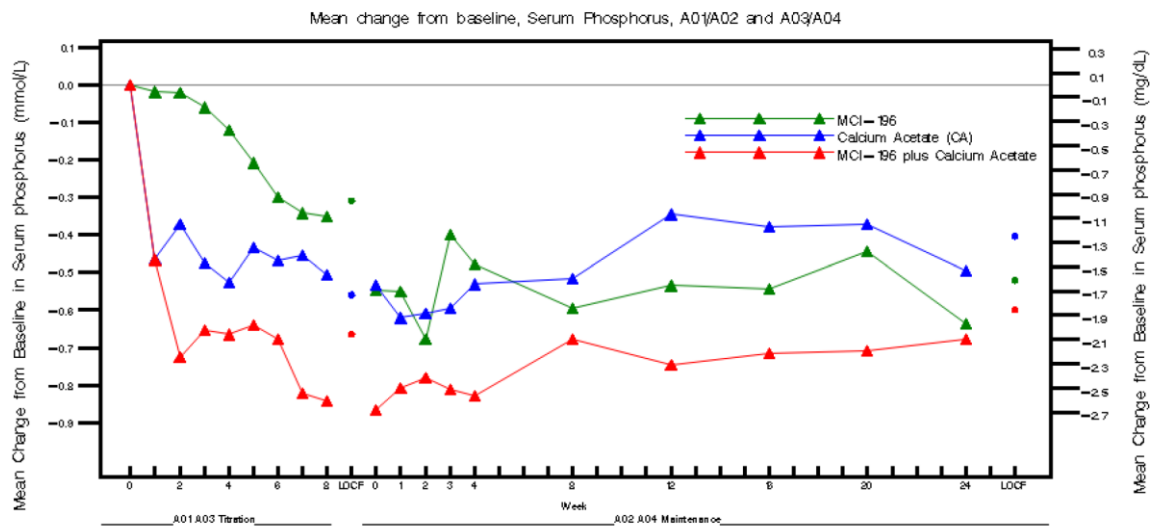


Abbildung 4-4: Entwicklung des Serumphosphatspiegels in den Studien MCI-196-A01/-A03 und -A02/-A04

Quelle: CTD Abschnitt 2.7.3 [41]

Zur Untersuchung des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder) werden die Studien MCI-196-E07 und die Extensionsstudie MCI-196-E10 herangezogen. Eine zentrale Rolle nehmen hierbei die Populationen ITT2 und 2.7 der Studie MCI-196-E10 ein, da diese die Wirksamkeit von Colestilan über den Studienzeitraum beider Studien betrachtet.

In Studie MCI-196-E07 wird Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid in einer offenen Dosistiturationsphase (Woche 0 bis Woche 12) verglichen. Patienten, die auf Colestilan randomisiert wurden, starteten hierbei mit einer Dosis von 6 g Colestilan, während Patienten, die auf Sevelamerhydrochlorid randomisiert wurden, mit einer nach Fachinformation anhand des Basis-Serumphosphatwerts angepassten Dosis starteten [6, 30]. In beiden Fällen konnte die Dosis im weiteren Verlauf in Abhängigkeit vom Serumphosphatwert auf- oder abtitriert werden. Am Ende der zwölfwöchigen Studienphase zeigten sowohl Colestilan als auch Sevelamerhydrochlorid eine klinisch relevante Abnahme des Serumphosphatspiegels (-0,36 mmol/l bzw. -0,70 mmol/l). Da die obere Grenze des 90 % KIs der Differenz der LS Means (Δ LSM: 0,29 mmol/l, 90 % KI: 0,21, 0,38) die zuvor festgelegte Irrelevanzgrenze von 0,15 mmol/l überschritt, konnte eine Nicht-Unterlegenheit von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid nicht angenommen werden. Es kann hierbei jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die konservativ gewählte - und damit möglicherweise suboptimale - Startdosierung von 6 g Colestilan im Gegensatz zur bereits als effektiv anerkannten Startdosis von Sevelamerhydrochlorid in Verbindung mit den Dosistiturationsregeln (Titration war nur in 3-Wochen-Abständen erlaubt) zu einer Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten von Colestilan geführt haben könnten. Dies scheint sich durch die Beobachtung zu bestätigen, dass der Serumphosphat Spiegel in der Sevelamer-Gruppe bereits nach 8 Wochen ein Plateau zu erreichen scheint, während dies in der Colestilan-Gruppe möglicherweise selbst nach 12 Wochen noch nicht der Fall ist (vergleiche Abbildung

4-5). Die möglicherweise suboptimale Dosierung von Colestilan zum Start der Studie wird zusätzlich unterlegt durch die nahezu Verdoppelung der mittleren täglichen Dosis von Colestilan in der Dosistitrationsphase (6 g auf 11,5 g pro Tag zu Woche 12) [30].

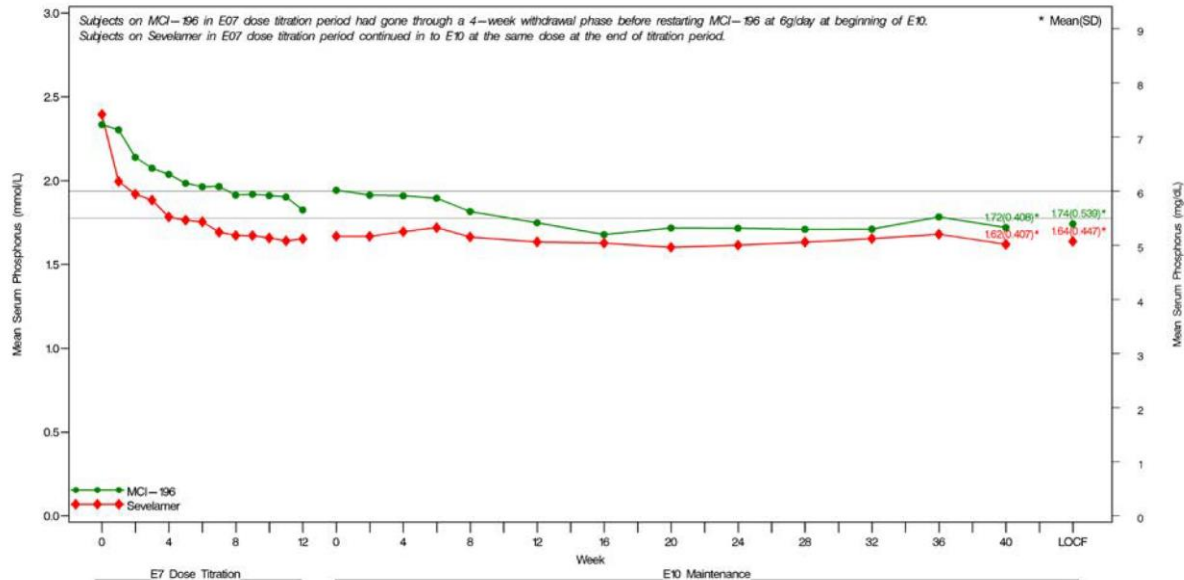


Abbildung 4-5: Veränderung des Serumphosphatspiegels (Studie MCI-196-E07 und MCI-196-E10)

Dargestellt ist der Verlauf des Serumphosphatspiegels in Subgruppe MCI-196-E10 ITT2.7. Quelle: CTD Abschnitt 2.7.3 [41].

Im weiteren Verlauf der Extensionsstudie MCI-196-E10 wird der Unterschied in der Beeinflussung des Serumphosphatspiegels zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid zunehmend geringer, so dass sich am Ende der Studie beide Gruppen nur geringfügig im Serumphosphatspiegel unterscheiden (Mittelwerte zu Woche 40 (LOCF, ITT2.7): $1,75 \pm 0,54$ mmol/l im Colestilan-Arm, $1,63 \pm 0,45$ mmol/l im Sevelamerhydrochlorid-Arm). Auch die Verringerung des Serumphosphatspiegels zwischen beiden Therapiearmen ist am Ende der Studie vergleichbar ($-0,47 \pm 0,54$ mmol/l gegenüber $-0,73 \pm 0,59$ mmol/l), der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch signifikant (Δ LSM: 0,16, 95 % KI: 0,02, 0,30, $p=0,026$).

Colestilan kann insgesamt dennoch als vergleichbar in der Verringerung des Serumphosphatspiegels bei Dialysepatienten gegenüber Kalziumazetat und Sevelamerhydrochlorid angesehen werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dossiers zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.3 Anteil Responder – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Anteil Responder“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert von $\leq 1,78$ mmol/l erreichten.
MCI-196-E06	Anteil der Probanden, die eine Verringerung ihres Serumphosphatspiegels um 15 % gegenüber dem Basiswert erreichten. Anteil der Probanden, die eine Verringerung ihres Serumphosphatspiegels um 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) gegenüber dem Basiswert erreichten. Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert von $\leq 1,6$ mmol/l erreichten. Anteil der Probanden, die eines der drei Responsekriterien erfüllten
MCI-196-E07 ¹	Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert von $\leq 1,78$ mmol/l erreichten.
MCI-196-E08	Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert von $\leq 1,78$ mmol/l erreichten.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03	Anteil der Probanden, die eine Verringerung ihres Serumphosphatspiegels um 15 % gegenüber dem Basiswert erreichten. Anteil der Probanden, die eine Verringerung ihres Serumphosphatspiegels um 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) gegenüber dem Basiswert erreichten.
MCI-196-A02 MCI-196-A04	Anteil der Probanden, die eine Verringerung ihres Serumphosphatspiegels um 15 % gegenüber dem Basiswert der Originalstudie erreichten. Anteil der Probanden, die eine Verringerung ihres Serumphosphatspiegels um 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) gegenüber dem Basiswert der Originalstudie erreichten.
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ²	Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert von $\leq 1,78$ mmol/l erreichten.
MCI-196-E10	Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert von $\leq 1,95$ mmol/l erreichten. ³
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ²⁾ Offene Dosistitriationsphase ³⁾ Nur in MCI-196-E10 berichtet LOCF – last observation carried forward, ITT – intention to treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitratonsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitrationsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Anteil Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
Responder (≤1,78 mmol/l)					
MCI-196-A05 (Woche 16, LOCF)	42/85 (49,4 %)	17/83 (20,5 %)		3,94 (1,85; 8,40), <0,001	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
Responder (Verringerung ≥ 15 % gegenüber Basiswert)					
MCI-196-E06 (Woche 3, LOCF)	12/30 (40,0 %)	12/31 (38,7 %)	6/29 (20,7 %)	3,75 (0,95; 14,74)	2,96 (0,77; 11,38)
Responder (Verringerung ≥ 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) gegenüber Basiswert)					
MCI-196-E06 (Woche 3, LOCF)	8/30 (26,7 %)	9/31 (29,0 %)	4/29 (13,8 %)	2,51 (0,49; 12,84)	2,73 (0,57; 13,14)
Responder (≤1,60 mmol/l)					
MCI-196-E06 (Woche 3, LOCF)	5/30 (16,7 %)	3/31 (9,7 %)	3/29 (10,3 %)	1,79 (0,34; 9,37)	0,80 (0,14; 4,65)
Responder (eines der Responderkriterien erfüllt)					
MCI-196-E06 (Woche 3, LOCF)	13/30 (43,3 %)	12/31 (38,7 %)	7/29 (24,1 %)	3,00 (0,87; 10,32)	2,00 (0,59; 6,80)
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (ITT2, Woche 16 LOCF)	23/50 (46,0 %)	12/53 (23,1 %)		2,95 (1,15; 7,57), 0,025	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo 9 Tabletten	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
Responder (≤1,78 mmol/l)					
MCI-196-E08 (Woche 12 LOCF)	21/101 (21,0 %)	25/97 (28,7 %)	15/77 (19,7 %)	1,17 (0,55; 2,51), 0,686	1,93 (0,90; 4,12), 0,090

Colestilan 12 g + 15 g		Placebo ¹		<i>Colestilan/ Placebo</i>
Responder ($\leq 1,78$ mmol/l)				
MCI-196-E08 (Woche 12 LOCF)	60/199 (33,1 %)	26/130 (20,2 %)		2,15 (1,23; 3,77), 0,007
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat				
Colestilan		Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	<i>Colestilan/ Kalziumazetat</i>
Responder (Verringerung ≥ 15 % gegenüber Basiswert der Originalstudie)				
MCI-196-A01 MCI-196-A03 ² (Woche 9 LOCF)	24/46 (54,3 %)	26/40 (65,0 %)	35/45 (77,8 %)	0,24 (0,09; 0,65)
MCI-196-A02 MCI-196-A04 ² (Woche 24 LOCF)	14/25 (56,0 %)	13/23 (56,5 %)	15/29 (51,7 %)	0,50 (0,13; 1,93)
Responder (Verringerung $\geq 0,5$ mmol/l (1,5 mg/dl) gegenüber Basiswert der Originalstudie)				
MCI-196-A01 MCI-196-A03 ² (Woche 9 LOCF)	20/46 (43,5 %)	23/40 (57,5 %)	29/45 (64,4 %)	0,19 (0,07; 0,56)
MCI-196-A02 MCI-196-A04 ² (Woche 24 LOCF)	13/25 (52,0 %)	12/23 (52,2 %)	13/29 (44,8 %)	0,42 (0,10; 1,78)
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamer				
Colestilan		Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>
Responder ($\leq 1,78$ mmol/l)				
MCI-196-E07 (ITT1, Woche 12 LOCF)	65/160 (42,5 %)	111/169 (67,7 %)		0,29 (0,17; 0,47), <0,001
MCI-196-E10 (Woche 40 LOCF) ³				
ITT2	183/429 (42,7 %)	83/124 (66,9 %)		0,44 (0,26; 0,72)
ITT2.7	49/75 (65,3 %)	83/124 (66,9 %)		0,86 (0,44; 1,66)

Responder ($\leq 1,95$ mmol/l)				
MCI-196-E10 (Woche 40 LOCF) ³				
ITT2	250/429 (58,3 %)	96/124 (77,4 %)		0,48 (0,28; 0,84)
ITT2.7	55/75 (73,3 %)	96/124 (77,4 %)		0,82 (0,40; 1,67)
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. ³⁾ ITT2 enthält alle Probanden der Studie MCI-196-E10; ITT2.7 enthält nur Probanden, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. Beide Populationen beschreiben den Anteil der Responder von Beginn bis Ende von Studie MCI-196-E10. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall				

In den Nutzenstudien bestätigen sich die Erkenntnisse der Veränderung des Serumphosphatspiegels insofern, dass Colestilan effektiv in der Senkung des genannten Spiegels ist. In den placebokontrollierten Absetzungsphasen der Studien MCI-196-A05 und -E07 erreichen 49,4 bzw. 46,0 % der Probanden im Colestilan-Arm einen Serumphosphatspiegel von $\leq 1,78$ mmol/l, und damit einen Wert, der in den K/DOQI-Leitlinien [9] als klinisch relevant bei Dialysepatienten angesehen wird. In beiden Fällen handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo (MCI-196-A05: OR: 3,94; 95 % KI: 1,85-8,40; MCI-196-E07: OR: 2,95; 95 % KI: 1,15-7,57).

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch in den Studien, in denen Colestilan in Fixdosis mit Placebo verglichen wurde. So erreichten z. B. etwa 40 % der Probanden in beiden Colestilan-Dosierungen in Studie MCI-196-E06 mindestens eines der drei Responderkriterien (Verringerung von ≥ 15 % gegenüber dem Basiswert, Verringerung von $\geq 0,5$ mmol/l gegenüber dem Basiswert, Serumphosphatwert $\leq 1,60$ mmol/l). Dies bedeutet eine OR von 3,00 (6 g) bzw. 2,00 (9 g) im Vergleich zum Anteil der Responder im Placebo-Arm (6 g: 95 % KI: 0,87-10,32; 9 g: 95 % KI: 0,59-6,80).

In der Studie MCI-196-E08 kann darüber hinaus auch ein Zusammenhang zwischen Dosierung von Colestilan und Wirkung auf den Serumphosphatspiegel beobachtet werden. Mit steigender Dosis steigt auch der Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatspiegel $\leq 1,78$ mmol/l erreichten. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Odds zeigt sich hierbei zwischen den gepoolten Dosierungen von 12 und 15 g Colestilan und Placebo (OR: 2,15; 95 % KI: 1,23; 3,77).

In Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder) zeigte sich, dass sowohl Kalziumazetat als auch Colestilan effektiv in der Senkung des Serumphosphatspiegels sind. Beide Stoffe erreichten am Ende der Extensionsstudie (MCI-196-A02/-A04) eine jeweils etwa 50%ige Responderrate, unabhängig davon, ob als Responderkriterium die Verringerung des Serumphosphatspiegels um 15 % oder die

Verringerung um 0,5 mmol/l herangezogen wurde (jeweils im Vergleich zum Basiswert der Originalstudie).

Im Vergleich zwischen Kalziumazetat und Colestilan erreichte Kalziumazetat zwar eine höhere Responder-Rate am Ende der Originalstudie im Vergleich zu Colestilan (77,8 % und 64,4 % gegenüber 53,3 % und 42,2 %), jedoch gilt es hierbei zu beachten (ähnlich wie im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid in Studie MCI-196-E07), dass die Probanden im Colestilan-Arm mit 3 g Colestilan – und damit mit einer später als nicht effektiv identifizierten Dosierung – starteten, während die Probanden im Kalziumazetat-Arm mit einer zuvor optimierten patientenindividuellen Dosis die Beobachtungsphase begannen. Dies führte dazu, dass der Serumphosphatspiegel bei Probanden im Colestilan-Arm erst nach Woche 2 – d. h. nach Auftitration auf 6 g Colestilan – zu sinken begannen (vgl. auch Abbildung 4-4). Folglich nivellierte sich der Unterschied in der Responderrate zwischen Colestilan und Kalziumazetat im Verlauf der Extensionsstudie, so dass zu Woche 24 (LOCF) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen nachgewiesen werden konnte (OR: 0,50; 95 % KI: 0,13-1,93 bzw. OR: 0,42; 95 % KI: 0,10-1,78). Hierdurch werden auch die Ergebnisse zur Veränderung des Serumphosphatspiegels (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) erneut bestätigt.

Am Ende der offenen Dosistitrationsphase (Woche 12 LOCF) der Studie MCI-196-E07 erreichten 42,5 % der Probanden im Colestilan-Arm und 67,7 % im Sevelamer-Arm einen Serumphosphatspiegel von unter 1,78 mmol/l, und damit einen Wert, der in der K/DOQI-Leitlinie als klinisch-relevant angesehen wird [9]. Dies bedeutet gleichzeitig eine Odds Ratio der Response gegenüber Sevelamerhydrochlorid von 0,29 (95 % KI: 0,17-0,47), jedoch ist auch hier wieder zu beachten, dass die Colestilan-Therapie zunächst mit einer einheitlichen und vom Serumphosphatspiegel unabhängigen Dosierung von 6 g – und damit möglicherweise in manchen Fällen suboptimal – begonnen wurde, während Sevelamer gemäß der geltenden Fachinformation bereits von Beginn der Behandlungsphase an in Abhängigkeit des Serumphosphatspiegels eingesetzt wurde (vgl. auch 4.3.1.3.1.2).

Folglich kam es ähnlich wie im Vergleich zu Kalziumazetat im Verlauf der Extensionsstudie MCI-196-E10 zu einer Nivellierung der Responderraten zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Innerhalb der Gruppe der Probanden, die aus Studie MCI-196-E07 stammten (ITT2.7), zeigten hierbei Colestilan und Sevelamerhydrochlorid mit 65,3 % bzw. 66,9 % vergleichbare Responderraten. Entsprechend war kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen festzustellen (OR: 0,86; 95 % KI: 0,44-1,66).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dossiers zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.4 Veränderung des Serumkalziumspiegels – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Veränderung des Serumkalziumspiegels“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Veränderung des Serumkalziumspiegels von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF) in der ITT-Population <i>Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12 (LOCF) in der ITT-Population¹</i>
MCI-196-E06	Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 3 (LOCF) in der ITT-Population
MCI-196-E07 ²	Veränderung des Serumkalziumspiegels von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF) in der ITT-Population.
MCI-196-E08	Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12 (LOCF) in der ITT-Population
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03	Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert (LOCF) in der ITT-Population
MCI-196-A02 MCI-196-A04	Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert (Untersuchung 3 aus MCI-196-A01 bzw. -A03) zum Ende von Studie MCI-196-A02 bzw. -A04 (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population.
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12 in Studie MCI-196-E07 (in der ITT-Population) Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert der Originalstudie zum Ende von MCI-196-E10, sowie von Start bis zum Ende von MCI-196-E10 in der ITT-Population.
¹⁾ Offene Dosistitrationsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ³⁾ Offene Dosistitrationsphase LOCF – <i>last observation carried forward</i> , ITT – <i>intention to treat</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Serumkalziumspiegels“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitratonsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitutionsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Veränderung des Serumkalziumspiegels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1			Arm 2			Arm 3			Behandlungseffekt					
Placebokontrolliert															
	Colestilan			Placebo			Colestilan - Placebo								
MCI-196-A05	n	MW	SD												
ITT1 ¹															
Basiswert	241	2,15	0,21												
Woche 12	241	2,15	0,20												
Veränderung Woche 12 zum Basiswert	241	0,00	0,19												
ITT2	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI		p		
Woche 12	85	2,15	0,21	83	2,16	0,18									
Woche 16	85	2,16	0,20	83	2,14	0,19									
Veränderung Woche 16 zu Woche 12	85	0,01	0,18	83	-0,02	0,13									
	Colestilan 6 g			Colestilan 9 g			Placebo			Colestilan 6 g - Placebo			Colestilan 9 g - Placebo		
MCI-196-E06 ²	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	p	ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	30	2,36	0,28	31	2,28	0,22	29	2,34	0,19						
Woche 3	30	2,33	0,23	31	2,28	0,17	29	2,34	0,17						
Veränderung Woche 3 zum Basiswert	30	-0,03	0,15	31	-0,01	0,10	29	0,00	0,11	-0,02	-0,09, 0,05	0,526	-0,04	-0,10, 0,03	0,280

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Colestilan				Placebo			Colestilan - Placebo								
MCI-196-E07 (ITT2)	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI		p		
Woche 12	50	2,16	0,19	53	2,15	0,17									
Woche 16	50	2,16	0,17	52	2,13	0,21									
Veränderung Woche 12 zu Woche 16 ³	50	0,00	0,11	52	-0,02	0,15				0,03		-0,02, 0,08		0,307	
Colestilan 6 g				Colestilan 9 g			Placebo 9 Tabletten			Colestilan 6 g - Placebo			Colestilan 9 g - Placebo		
MCI-196-E08 ²	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	p	ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	101	2,23	0,22	97	2,24	0,16	77	2,23	0,18						
Woche 12	100	2,22	0,23	87	2,19	0,18	76	2,19	0,18						
Veränderung Woche 12 zu Basiswert ³	100	-0,01	0,20	87	-0,05	0,18	76	-0,04	0,15	0,03	-0,01, 0,08	0,174	-0,01	-0,05, 0,04	0,816
Colestilan 12 g + 15 g				Placebo			Colestilan (12 g + 15 g) - Placebo								
MCI-196-E08 ²	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI		p		
Basiswert	199	2,22	0,23	130	2,23	0,20									
Woche 12	181	2,20	0,21	129	2,21	0,20									
Veränderung Woche 12 zu Basiswert ³	181	-0,02	0,20	129	-0,02	0,15				0,00		-0,04, 0,03		0,863	

aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Kalziumazetat												
	Colestilan			Colestilan + Kalziumazetat			Kalziumazetat			Colestilan - Kalziumazetat		
MCI-196-A01 ⁴ MCI-196-A03	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	45	2,24	0,27	41	2,30	0,19	45	2,26	0,23			
Woche 9	46	2,30	0,15	40	2,39	0,18	44	2,33	0,19			
Veränderung Woche 9 zum Basiswert	46	0,06	0,24	40	0,09	0,18	44	0,06	0,15	-0,02	-0,08, 0,04	0,557
MCI-196-A02 ⁴ MCI-196-A04	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM (SE)	95 % KI	P
Basiswert der Originalstudie	25	2,24	0,19	24	2,29	0,18	30	2,25	0,24			
Woche 24	25	2,23	0,21	23	2,37	0,19	29	2,33	0,21			
Veränderung Woche 24 zum Basiswert der Originalstudie	25	-0,01	0,16	23	0,08	0,22	29	0,09	0,17	-0,10	-0,19, -0,01	0,029
aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid												
	Colestilan			Sevelamer- hydrochlorid			Colestilan - Sevelamer					
MCI-196-E07 (ITT1)	n	MW	SD	n	MW	SD				ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert	160	2,19	0,18	167	2,18	0,22						
Woche 12	153	2,15	0,17	164	2,20	0,21						
Veränderung Woche 12 zu Basiswert³	153	-0,04	0,14	164	0,03	0,15				-0,06 (0,01)	-0,09, -0,03	<0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCI-196-E10 ⁵	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	p
ITT1										
Woche 0	429	2,19	0,20	124	2,23	0,19				
Woche 40	429	2,20	0,20	124	2,23	0,23				
Veränderung Woche 40 zu Woche 0	429	0,01	0,20	124	0,00	0,17		0,00	-0,04, 0,05	0,842
ITT1.7	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Woche 0	75	2,14	0,20	124	2,23	0,19				
Woche 40	75	2,15	0,18	124	2,23	0,23				
Veränderung Woche 40 zu Woche 0	75	0,00	0,22	124	0,00	0,16		-0,02	-0,08, 0,03	0,376
MCI-196-E10 ⁵	n	MW	SD	n	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	p
ITT2										
Basiswert der Originalstudie	429	2,23	0,20	124	2,19	0,21				
Woche 12 der Originalstudie ⁶	427	2,19	0,20	123	2,23	0,19				
Woche 40	429	2,20	0,20	124	2,23	0,23				
Veränderung Woche 40 zum Basiswert der Originalstudie	429	-0,02	0,19	124	0,04	0,20		-0,03	-0,07, 0,01	0,117
ITT2.7	n	MW	SD	N	MW	SD		ΔLSM (SE)	95 % KI	p
Basiswert der Originalstudie	429	2,17	0,18	124	2,19	0,21				
Woche 12 der Originalstudie ⁶	427	2,15	0,18	123	2,23	0,19				
Woche 40	429	2,15	0,18	124	2,23	0,23				

Veränderung Woche 40 zum Basiswert der Originalstudie	429	-0,02	0,20	124	0,04	0,20		-0,06	-0,11, -0,01	0,015
¹⁾ Offene Dosistitrationsphase ohne Komparator. Die Ergebnisse werden rein informativ dargestellt. ²⁾ Diese Studie enthielt einen weiteren Arm, der die Wirksamkeit von 3 g Colestilan untersuchte. Da diese Dosierung jedoch nicht innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Colestilan liegt, wird der entsprechende Arm nicht dargestellt. ³⁾ Für die deskriptive Beschreibung wurden Patienten, deren Werte später als einen Tag nach letzter Einnahme der Studienmedikation erhoben wurden, nicht in die ITT-Analyse aufgenommen. Zur Bestimmung der Gruppenunterschiede (Δ LSM, 95 % KI, p-Wert) wurden fehlende Werte dieser Patienten jedoch durch den letzten bekannten Wert innerhalb der Behandlungsphase (LOCF) ersetzt. ⁴⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. ⁵⁾ ITT1 und 2 enthalten alle Patienten in Studie MCI-196-E10, ITT1.7 und 2.7 enthalten nur Patienten, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. ⁶⁾ Werte sind rein informativ aufgeführt; es wurde kein LOCF durchgeführt. Angegeben sind die Ergebnisse der ITT-Analyse, fehlende Werte wurden nach LOCF ersetzt. Serumkalziumwerte sind als mmol/l angegeben; für im Studienbericht lediglich als mg/dl berichtete Werte, erfolgte eine Umrechnung nach der Formel $\text{mmol/l} = 0,2476 \cdot \text{mg/dl}$. ITT – <i>intention to treat</i> , LOCF – <i>last observation carried forward</i> , n – Anzahl der Probanden, MW – arithmetisches Mittel, SD – Standardabweichung, Δ MW – Differenz der Mittelwerte, Δ LSM – Differenz der <i>least square means</i> , SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall										

Unabhängig vom gewählten Studiendesign war in keiner der betrachteten placebokontrollierten Studien eine klinisch relevante Veränderung des Serumkalziumspiegels innerhalb des Behandlungszeitraums zu beobachten. Dies gilt sowohl für die Probanden in den Colestilan-Armen als auch in den Placebo-Armen. Folglich war auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsformen in den Studien nachzuweisen.

Ähnlich verhält es sich auch in den Studien, in denen Colestilan mit Kalziumazetat verglichen wird (Teilanwendungsgebiet AI). Hier fällt jedoch auf, dass in den beiden Versuchsarmen, in denen Kalziumazetat oder Kalziumazetat in Verbindung mit Colestilan eingesetzt wurde, ein Anstieg im Serumkalziumspiegel bis zum Ende der Extensionsstudie zu verzeichnen ist ($0,08 \pm 0,22$ mmol/l bzw. $0,09 \pm 0,17$ mmol/l), während dies im Colestilan-Arm nicht der Fall ist ($-0,01 \pm 0,16$ mmol/l). Zwischen Colestilan und Kalziumazetat handelt es sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied (Δ LSM: $-0,10$, 95 % KI: $-0,19$, $-0,01$, $p=0,029$).

In Studie MCI-196-E07 war in der offenen Dosistitrationsphase eine leichte Abnahme des Serumkalziumspiegels von $0,04$ mmol/l gegenüber dem Basiswert für den Colestilan-Arm zu beobachten. Im Gegensatz dazu führte der Einsatz von Sevelamerhydrochlorid bei den Probanden überraschenderweise sogar zu einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels von $0,03$ mmol/l. Dies entspricht einer Differenz der Veränderung der LS Means (Colestilan – Sevelamerhydrochlorid) von $-0,06$ mmol/l und stellt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen dar (95 % KI: $-0,09$, $-0,03$; $p<0,001$).

Im Verlauf der Extensionsstudie MCI-196-E10 bleiben die Serumkalziumspiegel in beiden Versuchsgruppen nahezu gleich (ITT1: MW (Colestilan) $=0,01 \pm 0,20$ mmol/l, MW (Sevelamer) $=0,00 \pm 0,17$ mmol/l; ITT1.7: MW (Colestilan) $=0,00 \pm 0,22$ mmol/l, MW (Sevelamer) $=0,00 \pm 0,16$ mmol/l), ein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht feststellbar. Im Vergleich zum Basiswert der Originalstudie MCI-196-E07 zeigt sich jedoch wiederum ein ähnlicher Trend, wie er auch im Verlauf der Originalstudie schon zu beobachten war. Hier führt der Einsatz von Colestilan zu einer (leichten) Abnahme des Serumkalziumspiegels von $0,02$ mmol/l, während es in der Sevelamerhydrochlorid-Gruppe im Gegensatz dazu zu einer Zunahme um $0,04$ mmol/l kommt (Ergebnisse jeweils für ITT2.7-Population). Dies entspricht einer Differenz der Veränderung der LS Means (Colestilan – Sevelamerhydrochlorid) von $-0,06$ mmol/l und stellt einen statistisch signifikanten Effekt dar (95 % KI: $-0,11$, $-0,01$; $p=0,015$).

Final sollte angemerkt werden, dass sich die Serumkalziumspiegel in den jeweiligen Behandlungszeiträumen zwar nicht relevant veränderten, jedoch in der Auswaschphase in konsistenter Weise eine Abnahme des Serumkalziumspiegels beobachtet wurde²⁶. Nach Beginn der Therapie mit Colestilan konnte wie bereits beschrieben dieser im Vergleich zum Vorstudienzeitraum gesenkte Kalziumspiegel erhalten werden [42].

²⁶ Als Grund hierfür kann höchstwahrscheinlich die Absetzung der zuvor mehrheitlich von den Probanden verwendeten kalziumbasierten Phosphatbindertherapie angesehen werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dossiers zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.5 Kardiovaskuläre Ereignisse – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). <i>Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse in der offenen Dosistitrationsphase (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1).¹</i> Als kardiovaskuläres Ereignisse wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in den Systemorganklassen (SOCs) „Kardiale Störungen“, „Nervöse Störungen“ und „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC's werden hierbei getrennt dargestellt.
MCI-196-E06	Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse im Studienzeitraum. Als kardiovaskuläres Ereignisse wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in den Systemorganklassen (SOCs) „Kardiale Störungen“, „Nervöse Störungen“ und „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC's werden hierbei getrennt dargestellt.
MCI-196-E07 ²	Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). Als kardiovaskuläres Ereignisse wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in den Systemorganklassen (SOCs) „Kardiale Störungen“, „Nervöse Störungen“ und „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC's werden hierbei getrennt dargestellt.
MCI-196-E08	Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse im Studienzeitraum. Als kardiovaskuläres Ereignisse wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in den Systemorganklassen (SOCs) „Kardiale Störungen“, „Nervöse Störungen“ und „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC's werden hierbei getrennt dargestellt.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04	Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis Ende der Studie der Extensionsstudie (gepoolte Analyse).. Als kardiovaskuläres Ereignisse wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in den Systemorganklassen (SOCs) „Kardiale Störungen“, „Nervöse Störungen“ und „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC's werden hierbei getrennt dargestellt.

Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse in der offenen Dosistitratationsphase von MCI-196-E07 (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1). Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis zum Ende der Extensionsstudie (SAF2 bzw. 2.7), bzw. von Beginn bis Ende der Extensionsstudie (SAF1 bzw. 1.7). Als kardiovaskuläres Ereignisse wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in den Systemorganklassen (SOCs) „Kardiale Störungen“, „Nervöse Störungen“ und „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC's werden hierbei getrennt dargestellt.
¹⁾ Offene Dosistitratationsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ³⁾ Offene Dosistitratationsphase Zur Operationalisierung unerwünschter Ereignisse sei auf den entsprechenden Endpunkt verwiesen. SAF - Sicherheitspopulation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ²⁾ Offene Dosistitratationsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet.

Es handelt sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Auch wenn im Weiteren eine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und sich keine Hinweise auf sonstige das

Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, ist das Verzerrungspotential dennoch für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Zudem handelt es sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen ist insgesamt mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitratationsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Zudem handelt es sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan

gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen ist insgesamt mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)					
Kardiale SOC	14/245 (5,7 %)				
Vaskuläre SOC	17/245 (6,9 %)				
Nervöse SOC	25/245 (10,2 %)				
MCI-196-A05 (SAF2)					
Kardiale SOC	3/86 (3,5 %)	4/83 (4,8 %)			0,70 (0,15; 3,25)
Vaskuläre SOC	4/86 (4,7 %)	4/83 (4,8 %)			0,86 (0,20; 3,64)
Nervöse SOC	4/86 (4,7 %)	2/83 (2,4 %)			1,43 (0,23; 8,81)
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06					
Kardiale SOC	1/30 (3,3 %)	0/31	0/29	-	-
Vaskuläre SOC	1/30 (3,3 %)	2/31 (6,5 %)	0/29	-	-
Nervöse SOC	0/30	2/31 (6,5 %)	0/29	-	-
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)					
Kardiale SOC	2/50 (4,0 %)	1/53 (1,9 %)			2,60 (0,21; 31,91)
Vaskuläre SOC	1/50 (2,0 %)	2/53 (3,8 %)			0,41 (0,03; 5,73)
Nervöse SOC	1/50 (2,0 %)	2/53 (3,8 %)			0,42 (0,03; 5,10)

	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo ¹	<i>Colestilan 6 g/ Placebo</i>	<i>Colestilan 9 g/ Placebo</i>
MCI-196-E08					
Kardiale SOC	3/102 (2,9 %)	3/98 (3,1 %)	8/132 (6,1 %)	0,45 (0,11; 1,79)	0,49 (0,12; 1,91)
Vaskuläre SOC	8/102 (7,8 %)	7/98 (7,1 %)	5/132 (3,8 %)	2,32 (0,73; 7,40)	1,97 (0,60; 6,46)
Nervöse SOC	1/102 (1,0 %)	4/98 (4,1 %)	11/132 (8,3 %)	0,10 (0,01; 0,82)	0,49 (0,15; 1,60)
	Colestilan 12 g	Colestilan 15 g	Placebo ¹	<i>Colestilan 12 g/ Placebo</i>	<i>Colestilan 15 g/ Placebo</i>
MCI-196-E08					
Kardiale SOC	5/102 (4,9 %)	1/101 (1,0 %)	8/132 (6,1 %)	0,78 (0,25; 2,52)	0,16 (0,02; 1,31)
Vaskuläre SOC	5/102 (4,9 %)	7/101 (6,9 %)	5/132 (3,8 %)	1,37 (0,38; 4,90)	1,93 (0,59; 6,33)
Nervöse SOC	7/102 (6,9 %)	5/101 (5,0 %)	11/132 (8,3 %)	0,79 (0,29; 2,17)	0,56 (0,18; 1,70)
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat					
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	<i>Colestilan/ Kalziumazetat</i>	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04 ²					
Kardiale SOC	8/45 (17,8 %)	4/43 (9,3 %)	7/46 (15,2 %)	1,33 (0,43; 4,13)	
Vaskuläre SOC	11/45 (24,4 %)	8/43 (18,6 %)	9/46 (19,6 %)	1,23 (0,44; 3,41)	
Nervöse SOC	9/45 (20,0 %)	8/43 (18,6 %)	12/46 (26,1 %)	0,60 (0,22; 1,66)	
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamer					
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>	
MCI-196-E07 (SAF1)					
Kardiale SOC	10/162 (6,2 %)	17/169 (10,1 %)		0,61 (0,27; 1,39)	
Vaskuläre SOC	17/162 (10,5 %)	21/169 (12,4 %)		0,77 (0,38; 1,53)	
Nervöse SOC	13/162 (8,0 %)	12/169 (7,1 %)		1,15 (0,50; 2,66)	

MCI-196-E10 ³			
SAF1			
Kardiale SOC	48/432 (11,1 %)	15/124 (12,1 %)	0,93 (0,44; 1,97)
Vaskuläre SOC	63/432 (14,6 %)	46/124 (37,1 %)	0,42 (0,24; 0,71)
Nervöse SOC	32/432 (7,4 %)	18/124 (14,5 %)	0,65 (0,31; 1,38)
SAF1.7			
Kardiale SOC	14/76 (18,4 %)	15/124 (12,1 %)	1,77 (0,78; 4,01)
Vaskuläre SOC	27/76 (35,5 %)	46/124 (37,1 %)	0,88 (0,47; 1,62)
Nervöse SOC	10/76 (13,2 %)	18/124 (14,5 %)	1,03 (0,44; 2,45)
MCI-196-E10 ³			
SAF2			
Kardiale SOC	51/432 (11,8 %)	21/124 (16,9 %)	0,73 (0,37; 1,43)
Vaskuläre SOC	69/432 (16,0 %)	56/124 (45,2 %)	0,32 (0,19; 0,54)
Nervöse SOC	35/432 (8,1 %)	23/124 (18,5 %)	0,53 (0,27; 1,06)
SAF2.7			
Kardiale SOC	17/76 (22,4 %)	21/124 (16,9 %)	1,58 (0,75; 3,32)
Vaskuläre SOC	33/76 (43,4 %)	56/124 (45,2 %)	0,83 (0,45; 1,52)
Nervöse SOC	13/76 (17,1 %)	23/124 (18,5 %)	0,98 (0,45; 2,12)
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. Dargestellt sind die Ereignisse von Beginn der Originalstudien bis Ende der Extensionsstudien. ³⁾ SAF1 und SAF2 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie MCI-196-E10; SAF1.7 und SAF2.7 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. SAF1 und SAF1.7 beschreiben die AEs seit Beginn der Studie MCI-196-E10, SAF2 und SAF2.7 seit Beginn der Originalstudie. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall, SOC - Systemorganklasse			

Beim Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ handelt es sich um einen vom G-BA im Beratungsgespräch vorgegebenen patientenrelevanten Endpunkt [5], der in den vorgelegten Studien jedoch nicht als vordefinierter Endpunkt untersucht wurde. Es wird jedoch dennoch versucht eine Aussage zu diesem Endpunkt anhand der Systemorganklassen (SOCs) der kardialen Störungen, der vaskulären Störungen und der nervösen Störungen innerhalb der unerwünschten Ereignisse zu treffen. Diese enthalten u. a. auch die bevorzugten Terme der vom G-BA im Beratungsgespräch beispielhaft aufgeführten Ereignisse Herzinfarkt, kardiale Ischämie, transiente ischämische Attacke und Schlaganfall. Da es sich bei diesem Endpunkt

um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Folglich ist eine Interpretation der hier dargestellten Daten nur sehr eingeschränkt auf tatsächliche Unterschiede zwischen den Arzneimitteln zu übertragen.

In den placebokontrollierten Studien MCI-196-A05, -E06 und -E07 treten nur sehr wenige unerwünschte Ereignisse der oben genannten SOC's auf. Zudem zeigt sich kein Unterschied zwischen Colestilan und Placebo. Es ist folglich anhand dieser Studien davon auszugehen, dass Colestilan nicht zu einer Erhöhung der kardiovaskulären Ereignisse im Gesamten führt. Vielmehr scheint es so, dass Colestilan sogar zu einer Verringerung der kardialen und nervösen Ereignisse beitragen könnte, denn die Odds für unerwünschte Ereignisse der entsprechenden SOC's sind in konsistenter Weise in allen Dosisgruppen der Studie MCI-196-E08 gegenüber den gepoolten Placebo-Armen erniedrigt. Statistische Signifikanz wird jedoch nur im Vergleich von 6 g Colestilan und Placebo innerhalb der nervösen SOC's erreicht (OR: 0,10; 95 % KI: 0,01-0,82).

In Teilanwendungsgebiet AI ist in keiner der betrachteten SOC's ein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz entsprechender AEs zwischen Colestilan und Kalziumazetat über den gesamten Zeitraum von Original- und Extensionsstudie zu beobachten.

Auch in Teilanwendungsgebiet AII ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den Interventionen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid zu beobachten. Die Inzidenz von AEs der kardialen, vaskulären und nervösen SOC's ist sowohl in der Originalstudie als auch in der Extensionsstudie und über den gesamten Verlauf beider Studien in beiden Therapiearmen vergleichbar. Lediglich wenn die kompletten Populationen in Studie MCI-196-E10 (SAF1 bzw. SAF2) betrachtet werden, zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von AEs der vaskulären SOC (SAF1: OR: 0,42; 95 % KI: 0,24-0,71; SAF2: OR: 0,32; 95 % KI: 0,19-0,54) zugunsten von Colestilan. Es scheint jedoch so, als ob dieser Unterschied überwiegend auf die Probanden in Studie MCI-196-E10 zurückzuführen ist, die zuvor an der placebokontrollierten Studie MCI-196-E08 teilgenommen hatten, während der relative Anteil der entsprechenden AEs in der Subpopulation der zuvor in MCI-196-E07 eingeschriebenen Probanden vergleichbar war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dokuments zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.6 Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). <i>Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen in der offenen Dosistitrationsphase (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1).¹</i> Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.
MCI-196-E06	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen im Studienzeitraum. Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.
MCI-196-E07 ²	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.
MCI-196-E08	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen im Studienzeitraum. Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen im Studienzeitraum. Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.

MCI-196-A02 MCI-196-A04	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen von Beginn bis Ende der Extensionsstudie. Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen in der offenen Dosistitutionsphase von MCI-196-E07 (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1). Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen von Beginn der Originalstudie bis zum Ende der Extensionsstudie (SAF2 bzw. 2.7), bzw. von Beginn bis Ende der Extensionsstudie (SAF1 bzw. 1.7). Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch einen entsprechenden bevorzugten Term der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „<i>spinal compression fracture</i>“ für vertebrale Frakturen oder „<i>fibula fracture</i>“ oder „<i>radius fracture</i>“ für non-vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt.
¹⁾ Offene Dosistitutionsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ³⁾ Offene Dosistitutionsphase Zur Operationalisierung unerwünschter Ereignisse sei auf den entsprechenden Endpunkt verwiesen. SAF - Sicherheitspopulation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ²⁾ Offene Dosistitrationsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet.

Es handelt sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Auch wenn im Weiteren eine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und sich keine Hinweise auf sonstige das

Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, ist das Verzerrungspotential dennoch für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Zudem handelt es sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen ist insgesamt mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitratationsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Zudem handelt es sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan

gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen ist insgesamt mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)					
Vertebrale Frakturen	2/245 (0,8 %)				
Non-vertebrale Frakturen	0/245				
MCI-196-A05 (SAF2)					
Vertebrale Frakturen	0/86	0/83		-	
Non-vertebrale Frakturen	0/86	0/83		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06					
Vertebrale Frakturen	0/30	0/31	0/29	-	-
Non-vertebrale Frakturen	0/30	0/31	0/29	-	-
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)					
Vertebrale Frakturen	0/50	0/53		-	
Non-vertebrale Frakturen	0/50	0/53		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo 9 Tabletten	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E08					
Vertebrale Frakturen	0/102	0/98	0/79	-	-
Non-vertebrale Frakturen	0/102	0/98	0/79	-	-

	Colestilan 12 g + 15 g	Placebo ¹		<i>Colestilan/ Placebo</i>
MCI-196-E08				
Vertebrale Frakturen	0/203	0/132		-
Non-vertebrale Frakturen	0/203	0/132		-
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat				
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	<i>Colestilan/ Kalziumazetat</i>
MCI-196-A01 MCI-196-A03 ²				
Vertebrale Frakturen	0/45	0/41	0/46	-
Non-vertebrale Frakturen	0/45	0/41	1/46 (2,2 %)	-
MCI-196-A02 MCI-196-A04 ²				
Vertebrale Frakturen	0/25	0/24	0/30	-
Non-vertebrale Frakturen	0/25	0/24	0/30	-
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamer				
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>
MCI-196-E07 (SAF1)				
Vertebrale Frakturen	1/162 (0,6 %)	0/169		-
Non-vertebrale Frakturen	1/162 (0,6 %)	0/169		-
MCI-196-E10 ³ SAF1				
Vertebrale Frakturen	0/432	0/124		-
Non-vertebrale Frakturen	4/432 (0,9 %)	3/124 (2,4 %)		-
SAF1.7				
Vertebrale Frakturen	0/76	0/124		-
Non-vertebrale Frakturen	2/76 (2,6 %)	3/124 (2,4 %)		-

MCI-196-E10 ³			
SAF2			
Vertebrale Frakturen	1/432 (0,2 %)	0/124 (16,9 %)	-
Non-vertebrale Frakturen	5/432 (1,2 %)	3/124 (2,4 %)	-
SAF2.7			
Vertebrale Frakturen	1/76 (1,3 %)	0/124 (16,9 %)	-
Non-vertebrale Frakturen	3/76 (3,9 %)	3/124 (2,4 %)	-
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. ³⁾ SAF1 und SAF2 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie MCI-196-E10; SAF1.7 und SAF2.7 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. SAF1 und SAF1.7 beschreiben die AEs seit Beginn der Studie MCI-196-E10, SAF2 und SAF2.7 seit Beginn der Originalstudie. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall			

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde *a posteriori* anhand des Auftretens des unerwünschten Ereignisses durchgeführt, die anhand entsprechender bevorzugter Terme die Inzidenz vertebraler und non-vertebraler Frakturen beschreiben. Wie bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde daher statt der ITT-Populationen die Sicherheitspopulationen (SAF) der einzelnen Studien ausgewertet. Das ITT-Prinzip ist jedoch dennoch erfüllt, da den Sicherheitspopulationen sämtliche randomisierten Probanden zugerechnet wurden, die die Studienmedikation erhalten hatten.

Da in allen Studien keine oder nur eine äußerst geringe Anzahl entsprechender Ereignisse aufgetreten war, erscheint eine weitergehende statistische Analyse als wenig sinnvoll. Weiterhin zeigen sich keine augenfälligen Unterschiede in der Inzidenz vertebraler oder non-vertebraler Frakturen zwischen Colestilan und Placebo, Kalziumazetat oder Sevelamerhydrochlorid.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dossiers zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.7 Symptomatische Hyperkalzämie – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Symptomatische Hyperkalzämie“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). <i>Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien in der offenen Dosistitrationsphase (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1).¹</i> Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.
MCI-196-E06	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien im Studienzeitraum. Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.
MCI-196-E07 ²	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.
MCI-196-E08	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien im Studienzeitraum. Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien im Studienzeitraum. Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.
MCI-196-A02 MCI-196-A04	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien von Beginn bis Ende der Extensionsstudie. Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.

Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien in der offenen Dosistitrationsphase von MCI-196-E07 (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1). Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien von Beginn der Originalstudie bis zum Ende der Extensionsstudie (SAF2 bzw. 2.7), bzw. von Beginn bis Ende der Extensionsstudie (SAF1 bzw. 1.7). Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch den bevorzugten Term „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird.
¹) Offene Dosistitrationsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²) Placebokontrollierte Absetzungsphase ³) Offene Dosistitrationsphase Zur Operationalisierung unerwünschter Ereignisse sei auf den entsprechenden Endpunkt verwiesen. SAF - Sicherheitspopulation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ²⁾ Offene Dosistitrationsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet.

Es handelt sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Auch wenn im Weiteren eine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und sich keine Hinweise auf sonstige das

Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, ist das Verzerrungspotential dennoch für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Zudem handelt es sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen ist insgesamt mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitratationsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Zudem handelt es sich bei diesem Endpunkt um einen in den Studien nicht *a priori* festgelegten Endpunkt, der jedoch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan

gefordert wurde [5]. Das Verzerrungspotential in Bezug auf Hinweise in der ergebnisgesteuerten Berichterstattung muss daher als hoch eingeschätzt werden.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen ist insgesamt mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Symptomatische Hyperkalzämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)	0/245				
MCI-196-A05 (SAF2)	0/86	0/83		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06	0/30	0/31	0/29	-	-
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)	0/50	0/53		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo 9 Tabletten	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E08	0/102	0/98	0/79	-	-
	Colestilan 12 g + 15 g	Placebo ¹		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E08	0/203	0/132		-	
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat					
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	Colestilan/ Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A03 ²	0/45	1/41 (2,4 %)	0/46	-	
MCI-196-A02 MCI-196-A04 ²	0/25	0/24	0/30	-	

Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamer				
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		Colestilan/ Sevelamer
MCI-196-E07 (SAF1)	0/162	0/169		-
MCI-196-E10 ²				
SAF1	0/432	0/124		-
SAF1.7	0/75	0/124		-
MCI-196-E10 ²				
SAF2	1/432 (0,2 %)	1/124 (0,8 %)		-
SAF2.7	0/76	1/124 (0,8 %)		-
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. ³⁾ SAF1 und SAF2 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie MCI-196-E10; SAF1.7 und SAF2.7 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. SAF1 und SAF1.7 beschreiben die AEs seit Beginn der Studie MCI-196-E10, SAF2 und SAF2.7 seit Beginn der Originalstudie. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall				

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde *a posteriori* anhand des Auftretens des unerwünschten Ereignisses „Hyperkalzämie“ durchgeführt. Wie bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde daher statt der ITT-Populationen die Sicherheitspopulationen (SAF) der einzelnen Studien ausgewertet. Das ITT-Prinzip ist jedoch dennoch erfüllt, da den Sicherheitspopulationen sämtliche randomisierten Probanden zugerechnet wurden, die die Studienmedikation erhalten hatten.

Es sei weiterhin angemerkt, dass der bevorzugte Term „Hyperkalzämie“ der MedDRA-Klassifikation, nach der dieser Endpunkt erhoben wurde, im Grunde keine Aussage über eine mit der Hyperkalzämie verbundene Symptomatik zulässt und somit nur bedingt stellvertretend für den Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämie“ stehen kann. Da jedoch in allen Studien nahezu keine Ereignisse dieses Endpunktes auftraten, wird auf eine weitergehende Diskussion dieser Problematik verzichtet. Aus gleichem Grund erscheint auch eine statistische Auswertung dieses Endpunktes als nicht sinnvoll; sie wird daher nicht durchgeführt.

Da der bevorzugte Term „Hyperkalzämie“ genaugenommen auch bereits die hyperkalzämische Krise mit einschließt (die u. a. durch das Auftreten eines Serumkalziumspiegels $\geq 4,5$ mmol/l gekennzeichnet ist), wird aufgrund der äußerst niedrigen Inzidenzrate der Hyperkalzämie auf eine Betrachtung des Endpunktes „Hyperkalzämische Krise“ gänzlich verzichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dokuments zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und -A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und -A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse in der offenen Dosistitrationsphase (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1).¹ <i>Definition</i> Als unerwünschtes Ereignis (<i>adverse event</i>, AE) wurde jegliches nachteilige medizinische Ereignis definiert, das einem Probanden widerfährt, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, jedoch nicht zwangsläufig in ursächlicher Beziehung zu dieser Behandlung steht. Ein AE konnte daher jeder nachteilige und ungewollte Hinweis (ungewöhnliche Laborergebnisse eingeschlossen), jedes Symptom und jede Krankheit sein, die gleichzeitig mit der Verwendung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob davon auszugehen ist, dass das Ereignis in ursächlicher Beziehung mit dem Arzneimittel steht. Der Sponsor setzte fest, dass die Erhöhung zweier Leberenzymwerte von mindestens dem Dreifachen des normalen Wertes ebenfalls als AE zu berichten sei. <i>Schwere des unerwünschten Ereignis</i> Die Schwere der AEs wurde anhand der folgenden Kriterien beurteilt: Mild: Das AE war transient und wurde vom Probanden gut toleriert. Moderat: Das AE verursachte Unbehagen und beeinflusste den allgemeinen Zustand des Probanden. Schwer: Das AE verursachte beträchtliche Beeinträchtigungen im allgemeinen Zustand des Probanden und könnte ihn untauglich machen. <i>Beziehung des unerwünschten Ereignisses zur Studienmedikation</i> Die folgenden Klassifikationen wurden zur Beschreibung der Beziehung verwendet: Keine: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE schloss einen ursächlichen Beziehung aus und eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte hierfür bestätigt werden. Entfernt: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE ließ eine ursächliche Beziehung unwahrscheinlich erscheinen und eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) erschien hierfür wahrscheinlich. Möglich: Entweder: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war konsistent mit einer ursächlichen Beziehung aber eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte nicht ausgeschlossen werden. Oder: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war nicht konsistent mit einer ursächlichen Beziehung aber eine andere mögliche Ursache konnte nicht identifiziert werden. Anmerkung: Lag keine wahrscheinliche Beziehung vor, wurde diese per Definition als „möglich“ und nicht als „entfernt“ klassifiziert. Wahrscheinlich: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war konsistent mit einer ursächlichen Beziehung und eine andere mögliche Ursache (Begleitmedikation,

	Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte nicht identifiziert werden. <i>Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse</i> Alle AEs, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Vollendung oder Abbruch der Studie durch den Probanden, auftraten wurden auf der AE-Seite des elektronischen Berichtsformulars notiert. Es wurden alle AEs berichtet, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung mit dem Studienmedikation stehen. AEs wurden als „Baseline“ klassifiziert, wenn sie vor Verabreichung der Studienmedikation auftraten und als therapiebedingt (<i>treatment emergent</i>), wenn sie nach Verabreichung auftraten oder in ihrer Schwere zunahmen. Alle AEs wurden anhand MedDRA (Version 12.1) unter Zuhilfenahme eines Begriffes der unteren Ebene kodiert, um <i>system organ class</i> (SOC) und die bevorzugte Benennung bereitzustellen.
MCI-196-E06	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum. <i>Definition</i> Alle unerwünschten Ereignisse wurden mithilfe der MedDRA-Kodierung (version 5.1) klassifiziert. Ein Ereignis wurde als studienbedingt (<i>study emergent</i>) klassifiziert, wenn es am oder nach dem Tag der Screening-Untersuchung, jedoch vor der Basiswert-Untersuchung auftrat. Ein Ereignis wurde als therapiebedingt (<i>treatment emergent</i>) klassifiziert, wenn es am oder nach dem Tag der Basiswertuntersuchung bis zum Ende oder Abbruch der Studie auftrat. Ereignisse, die vor der Basiswertuntersuchung erstmalig auftraten, aber nach der Untersuchung in Frequenz oder Intensität zunahmen, wurden ebenfalls als neue Ereignisse und damit als therapiebedingt gezählt. Ereignisse, die während der 28tägigen Follow-Up-Phase erstmalig auftraten, wurden als Post-Behandlungseignis klassifiziert.
MCI-196-E07 ¹	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse von Woche 12 bis Woche 16 (SAF2) Definition identisch zu direktem Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid
MCI-196-E08	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum. <i>Definition</i> Als unerwünschtes Ereignis (<i>adverse event</i>, AE) wurde jegliches nachteilige medizinische Ereignis definiert, das einem Probanden widerfährt, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, jedoch nicht zwangsläufig in ursächlicher Beziehung zu dieser Behandlung steht. Ein AE konnte daher jeder nachteilige und ungewollte Hinweis (ungewöhnliche Laborergebnisse eingeschlossen), jedes Symptom und jede Krankheit sein, die gleichzeitig mit der Verwendung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob davon auszugehen ist, dass das Ereignis in ursächlicher Beziehung mit dem Arzneimittel steht. Der Sponsor setzte fest, dass die Erhöhung zweier Leberenzymwerte von mindestens dem Dreifachen des normalen Wertes ebenfalls als AE zu berichten sei. Im Rahmen der genannten Studie sollten dialysebedingte AEs nicht berichtet werden. <i>Schwere des unerwünschten Ereignis</i> Die Schwere der AEs wurde anhand der folgenden Kriterien beurteilt: Mild: Das AE war transient und wurde vom Probanden gut toleriert. Moderat: Das AE verursachte Unbehagen und beeinflusste den allgemeinen Zustand

des Probanden.

Schwer: Das AE verursachte beträchtliche Beeinträchtigungen im allgemeinen Zustand des Probanden und könnte ihn untauglich machen.

Beziehung des unerwünschten Ereignisses zur Studienmedikation

Die folgenden Klassifikationen wurden zur Beschreibung der Beziehung verwendet:

Keine: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE schloss eine ursächliche Beziehung aus und eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte hierfür bestätigt werden.

Entfernt: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE ließ eine ursächliche Beziehung unwahrscheinlich erscheinen und eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) erschien hierfür wahrscheinlich.

Möglich:

Entweder: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war konsistent mit einer ursächlichen Beziehung aber eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte nicht ausgeschlossen werden.

Oder: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war nicht konsistent mit einer ursächlichen Beziehung aber eine andere mögliche Ursache konnte nicht identifiziert werden.

Anmerkung: Lag keine wahrscheinliche Beziehung vor, wurde diese per Definition als „möglich“ und nicht als „entfernt“ klassifiziert.

Wahrscheinlich: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war konsistent mit einer ursächlichen Beziehung und eine andere mögliche Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte nicht identifiziert werden.

Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse

Alle AEs, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Vollendung oder Abbruch der Studie durch den Probanden, auftraten wurden auf der AE-Seite des elektronischen Berichtsformulars notiert. Es wurden alle AEs berichtet, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung mit der Studienmedikation stehen. AEs wurden als „Baseline“ klassifiziert, wenn sie vor Verabreichung der Studienmedikation auftraten und als therapiebedingt (*treatment emergent*), wenn sie nach Verabreichung auftraten oder in ihrer Schwere zunahmen.

Sollte der Untersuchende anschließend an die 30-Tage-Follow-Up-Phase auf ungewöhnliche Sicherheitsinformationen oder Sicherheitsinformationen, die arzneimittelbedingt schienen, aufmerksam werden, sollte er oder sie entweder den klinischen Monitor, den Sponsor oder i3 Research umgehend informieren.

Beobachtungen und Aufzeichnungen

Jeder Proband wurde durch den Untersucher oder das Studienpersonal hinsichtlich des Auftretens von AEs über den gesamten Verlauf der Studie beobachtet. Die Probanden wurden gefragt „Wie geht es Ihnen?“ zu den vorher festgelegten Zeitpunkten. Alle AEs wurden im AE-Formular des elektronischen Berichtsformulars dokumentiert. Hierzu gehörten eine Beschreibung des Ereignisses, Datum und Zeit des Beginns, unternommene Reaktionen, Ausgang, Intensität und die Frage, ob es sich um ein schwerwiegendes Ereignis handelte.

Alle AEs wurden anhand MedDRA (Version 12.1) unter Zuhilfenahme eines Begriffes der unteren Ebene kodiert, um *system organ class* (SOC) und die bevorzugte Benennung bereitzustellen.

aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis Ende der Studie der Extensionsstudie (gepoolte Analyse). Unerwünschte Ereignisse (AEs) wurden zusammengefasst nach Intervention, <i>system organ class</i> (SOC) und bevorzugter Benennung anhand MedDRA Version 5.1 und wurden dargestellt nach Inzidenz beim Probanden, Prozentsatz (jeder Proband trägt eine einzelne Zählung zu jeder Kategorie bei) und Frequenz. Weitere Tabellen fassen die AEs nach Schwere und möglicher Beziehung des AE zur Studienmedikation (berichtet als "keine", "entfernt", "möglich" und "wahrscheinlich") werden berichtet. Als therapiebedingte (<i>treatment emergent</i>) AEs wurden alle unerwünschten Erfahrungen, Anzeichen oder Symptome gewertet, die nach der Basiswert-Untersuchung auftraten oder in Intensität oder Frequenz zunahmen.
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ² MCI-196-E10	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse von Beginn bis Woche 12 von MCI-196-E07 (SAF1). Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis zum Ende von MCI-196-E10 (SAF2, SAF2.7), bzw. von Beginn bis Ende von MCI-196-E10 (SAF1, SAF1.7) <i>Definition</i> Als unerwünschtes Ereignis (<i>adverse event</i>, AE) wurde jegliches nachteilige medizinische Ereignis definiert, das einem Probanden widerfährt, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, jedoch nicht zwangsläufig in ursächlicher Beziehung zu dieser Behandlung steht. Ein AE konnte daher jeder nachteilige und ungewollte Hinweis (ungewöhnliche Laborergebnisse eingeschlossen), jedes Symptom und jede Krankheit sein, die gleichzeitig mit der Verwendung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob davon auszugehen ist, dass das Ereignis in ursächlicher Beziehung mit dem Arzneimittel steht. Der Sponsor setzte fest, dass die Erhöhung zweier Leberenzymwerte von mindestens dem Dreifachen des normalen Wertes ebenfalls als AE zu berichten sei. Im Rahmen der genannten Studie sollten dialysebedingte AEs nicht berichtet werden. <i>Schwere des unerwünschten Ereignis</i> Die Schwere der AEs wurde anhand der folgenden Kriterien beurteilt: Mild: Das AE war transient und wurde vom Probanden gut toleriert. Moderat: Das AE verursachte Unbehagen und beeinflusste den allgemeinen Zustand des Probanden. Schwer: Das AE verursachte beträchtliche Beeinträchtigungen im allgemeinen Zustand des Probanden und könnte ihn untauglich machen. <i>Beziehung des unerwünschten Ereignisses zur Studienmedikation</i> Die folgenden Klassifikationen wurden zur Beschreibung der Beziehung verwendet: Keine: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE schloss einen ursächliche Beziehung aus und ein andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte hierfür bestätigt werden. Entfernt: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE ließ eine ursächliche Beziehung unwahrscheinlich erscheinen und eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) erschien hierfür wahrscheinlich.

Möglich: Entweder: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war konsistent mit einer ursächlichen Beziehung aber eine andere Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte nicht ausgeschlossen werden. Oder: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war nicht konsistent mit einer ursächlichen Beziehung aber eine andere mögliche Ursache konnte nicht identifiziert werden. Anmerkung: Lag keine wahrscheinliche Beziehung vor, wurde diese per Definition als „möglich“ und nicht als „entfernt“ klassifiziert. Wahrscheinlich: Der Zeitverlauf zwischen Gabe der Studienmedikation und Auftreten oder Verschlechterung des AE war konsistent mit einer ursächlichen Beziehung und eine andere mögliche Ursache (Begleitmedikation, Begleittherapie, Komplikationen, etc.) konnte nicht identifiziert werden. <i>Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse</i> Alle AEs, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Vollendung oder Abbruch der Studie durch den Probanden, auftraten wurden auf der AE-Seite des elektronischen Berichtsformulars notiert. Es wurden alle AEs berichtet, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung mit dem Studienmedikation stehen. AEs wurden als „Baseline“ klassifiziert, wenn sie vor Verabreichung der Studienmedikation auftraten und als therapiebedingt (<i>treatment emergent</i>), wenn sie nach Verabreichung auftraten oder in ihrer Schwere zunahmen. Sollte der Untersuchende anschließend an die 30-Tage-Follow-Up-Phase auf ungewöhnliche Sicherheitsinformationen oder Sicherheitsinformationen, die arzneimittelbedingt schienen, aufmerksam werden, sollte er oder sie entweder den klinischen Monitor, den Sponsor oder i3 Research umgehend informieren. <i>Beobachtungen und Aufzeichnungen</i> Jeder Proband wurde durch den Untersucher oder das Studienpersonal hinsichtlich des Auftretens von AEs über den gesamten Verlauf der Studie beobachtet. Die Probanden wurden gefragt „Wie geht es Ihnen?“ zu den vorher festgelegten Zeitpunkten. Alle AEs wurden im AE-Formular des elektronischen Berichtsformulars dokumentiert. Hierzu gehörten eine Beschreibung des Ereignisses, Datum und Zeit des Beginns, unternommene Reaktionen, Ausgang, Intensität und die Frage, ob es sich um ein schwerwiegendes Ereignis handelte. Alle AEs wurden anhand MedDRA (Version 12.1) unter Zuhilfenahme eines Begriffes der unteren Ebene kodiert, um <i>system organ class</i> (SOC) und die bevorzugte Benennung bereitzustellen.	¹⁾ Offene Dosistitratationsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase ³⁾ Offene Dosistitratationsphase SAF - Sicherheitspopulation

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitratonsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitutionsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)	168/245 (68,6 %)				
MCI-196-A05 (SAF2)	37/86 (43,0 %)	28/83 (33,7 %)		1,44 (0,76; 2,70)	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06	13/30 (43,3 %)	13/31 (41,9 %)	5/29 (17,2 %)	4,35 (1,18; 16,07)	3,36 (0,90; 12,58)
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)	21/50 (42,0 %)	24/53 (45,3 %)		0,86 (0,38; 1,93)	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo ¹	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E08	44/102 (43,1 %)	49/98 (50,0 %)	68/132 (51,5 %)	0,65 (0,38; 1,12)	0,90 (0,52; 1,55)
	Colestilan 12 g	Colestilan 15 g	Placebo ¹	Colestilan 12 g/ Placebo	Colestilan 15 g/ Placebo
MCI-196-E08	55/102 (53,9 %)	59/101 (58,4 %)	68/132 (51,5 %)	1,07 (0,62; 1,83)	1,37 (0,79; 2,35)
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat					
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	Colestilan/ Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04 ²	42/45 (93,3 %)	41/43 (95,3 %)	44/46 (95,7 %)	0,57 (0,09; 3,66)	

Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid				
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>
MCI-196-E07 (SAF1)	136/162 (84,0 %)	131/169 (77,5 %)		1,55 (0,89; 2,73)
MCI-196-E10 ³				
SAF1	311/432 (72,0 %)	110/124 (88,7 %)		0,50 (0,26; 0,98)
SAF1.7	73/76 (96,1 %)	110/124 (88,7 %)		3,31 (0,90; 12,09)
MCI-196-E10 ³				
SAF2	314/432 (72,7 %)	116/124 (93,5 %)		0,31 (0,14; 0,68)
SAF2.7	76/76 (100 %)	116/124 (93,5 %)		-
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. Dargestellt sind die Ereignisse von Beginn der Originalstudien bis Ende der Extensionsstudien. ³⁾ SAF1 und SAF2 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie MCI-196-E10; SAF1.7 und SAF2.7 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. SAF1 und SAF1.7 beschreiben die AEs seit Beginn der Studie MCI-196-E10, SAF2 und SAF2.7 seit Beginn der Originalstudie. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall				

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde statt der ITT-Population die jeweilige Sicherheitspopulation (SAF) der einzelnen Studien ausgewertet. Das ITT-Prinzip ist jedoch dennoch erfüllt, da den Sicherheitspopulationen sämtliche randomisierten Probanden zugerechnet wurden.

Colestilan erweist sich in allen hier betrachteten Studien als sicher und gut verträglich. Gegenüber Kalziumazetat sind keine relevanten Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse zu beobachten. Andererseits ergeben sich aus den Studien, in denen Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid verglichen wurde, Hinweise, dass Colestilan zu weniger unerwünschten Ereignissen als Sevelamerhydrochlorid führt. Insbesondere ergeben sich auch Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen.

Wie es für ein Arzneimittel mit dem Wirkmechanismus von Colestilan zu erwarten ist, treten die meisten AEs in der SOC der gastrointestinalen Störungen auf. Die häufigsten bevorzugten Terme waren Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Dyspepsia, Obstipation und Abdominalschmerzen.

Im Vergleich zu Placebo lassen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Inzidenz von AEs für Colestilan feststellen. Eine Dosis-Abhängigkeit des Auftretens von AEs mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Studie MCI-196-E08 ist jedoch nicht auszuschließen.

In den Studienpaaren MCI-196-A01/A03 und MCI-196-A02/A04 trat im Colestilan-Arm in den Originalstudien bei 86,7 % und in den Extensionsstudien bei 100 % der Probanden ein unerwünschtes Ereignis auf, im Kalziumazetat-Arm waren es 95,7 % bzw. 90,0 %. Ein Vergleich der Odds zeigt darüber hinaus, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Interventionen besteht. Im Kombinationsarm der beiden Interventionen trat bei 95,3 % bzw. 87,5 % der Probanden ein unerwünschtes Ereignis auf. Die größte Anzahl unerwünschter Ereignisse trat in der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen auf. In den Originalstudien waren hiervon 64,4 % der Probanden im Colestilan-Arm bzw. 39,1 % im Kalziumazetat-Arm betroffen, in den Extensionsstudien waren es 52,0 % bzw. 33,3 %.

In der placebokontrollierten Absetzungsphase der Studie MCI-196-E07 (SAF2) trat in beiden Studienarmen eine vergleichbare Anzahl unerwünschter Ereignisse auf (bei Colestilan in 42,0 % und bei Placebo in 45,3 %), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden (OR: 0,86; 95 % KI: 0,38-1,93). Ebenso konnte auch in der offenen Dosistitrationsphase im direkten Vergleich mit Sevelamerhydrochlorid (SAF1) kein relevanter Unterschied zwischen den Interventionen nachgewiesen werden. Hier traten mit 84,0 % (Colestilan) bzw. 77,5 % (Sevelamerhydrochlorid) vergleichbar oft unerwünschte Ereignisse auf (OR: 1,55; 95 % KI: 0,89-2,73). Der mit 11,7 % größte Anteil unerwünschter Ereignisse über beide Interventionen in der placebokontrollierten Phase war der Systemorganklasse der Infektionen zuzuordnen, der Anteil an unerwünschten Ereignissen in der SOC der gastrointestinalen Störungen betrug 12,0 % im Colestilan-Arm und 5,7 % im Placebo-Arm. Diese Systemorganklasse stellte wiederum in der offenen Dosistitrationsphase den größten Anteil an unerwünschten Ereignissen; es trat in 48,8 % der Fällen im Colestilan-Arm ein unerwünschtes Ereignis aus dieser SOC auf, im Sevelamer-Arm waren es lediglich 35,5 %. Hierbei ist jedoch auch zu beachten, dass bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie ein höherer Anteil der Probanden, die Colestilan erhalten sollten, eine Vorgeschichte gastrointestinaler Störungen aufwiesen (34 % im Colestilan-Arm gegenüber 26 % der Probanden, die Sevelamerhydrochlorid erhalten sollten).

Ähnlich wie in der Studie MCI-196-E07 zeigt sich auch in der Extensionsstudie MCI-196-E10 bei den Probanden, die zuvor an Studie –E07 teilgenommen hatten (SAF1.7), kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Im Colestilan-Arm waren hierbei 96,1 % der Probanden von mindestens einem unerwünschten Ereignis betroffen, im Sevelamer-Arm waren es 88,7 % (OR: 3,31; 95 % KI: 0,90-12,09). Werden jedoch zusätzlich die Probanden, die zuvor an Studie MCI-196-E08 teilgenommen hatten, in die Sicherheitspopulation eingeschlossen (SAF1), so ergibt sich eine signifikante Reduktion der Odds von 50 % gegenüber Sevelamerhydrochlorid (OR: 0,50; 95 % KI 0,26-0,98). Unerwünschte Ereignisse traten in der SAF1-Population der Studie hierbei bei 72 % der Probanden im Colestilan-Arm auf. Wie in den meisten der bisher beschriebenen Studien traten auch in der Studie MCI-196-E10 am häufigsten unerwünschte Ereignisse auf, die der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen zuzuordnen waren. Im Sevelamer-Arm wurden hierbei entsprechende Ereignisse bei 39,5 % der Probanden beobachtet, im Colestilan-Arm bei 28,9 % der Probanden in SAF1 und bei 50,0 % der Probanden in SAF1.7.

Die höhere Rate in SAF1.7 erklärt sich hierbei möglicherweise dadurch, dass bereits in der Originalstudie MCI-196-E07 der Colestilan-Arm durch einen höheren Anteil an Patienten gekennzeichnet war, die bereits eine Vorgeschichte für gastrointestinale Störungen aufwiesen (siehe oben).

Werden nun die aufgetretenen Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse aller Teilnehmer der Studie MCI-196-E10 von Beginn der jeweiligen Originalstudie bis zum Ende der Extensionsstudie betrachtet (SAF2), so zeigt sich erneut eine signifikante Reduktion der Odds des Auftretens eines AEs von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid (OR: 0,31; 95 % KI: 0,14-0,68). Die relativen Häufigkeiten betrugen hierbei 93,5 % im Sevelamer-Arm und 72,7 % im Colestilan-Arm. In der Subgruppe dieser Population mit Probanden, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten (SAF2.7), trat wiederum bei jedem der in die Studie eingeschriebenen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Im Gegensatz dazu wurden im Sevelamer-Arm dieser Population nur bei 93,5 % der Probanden ein unerwünschtes Ereignis gezählt. Die Populationen SAF1 und 2 bzw. SAF1.7 und 2.7 unterschieden sich nicht relevant in der Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zu SOCs.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dokuments zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und -A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und -A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse in der placebokontrollierten Absetzungsphase (Woche 12 bis 16, SAF2). Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse in der offenen Dosistitrationsphase (Beginn der Studie bis Woche 12, SAF1).¹ <i>Definition</i> Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (<i>severe adverse event</i>, SAE) wurde jedes nachteilige medizinische Ereignis unabhängig von der angewendeten Dosis betrachtet, dass: - zum Tod führt - lebensbedrohend war - die Hospitalisierung eines Probanden bedingte oder verlängerte - zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Unfähigkeit führte - bei dem es sich um eine vererbte Anomalie oder einen Geburtsfehler handelte Des Weiteren wurde jedes wichtige medizinische Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zur Hospitalisierung führte, andererseits jedoch den Probanden gefährdete oder eine Intervention nötig erscheinen ließ um eine der weiter oben definierten Folgen zu vermeiden, wurde ebenfalls als schwerwiegend betrachtet. Beispiele für solche medizinischen Ereignisse sind allergische Bronchospasmen, die intensive Therapie in einer Intensivstation oder zu Hause verlangen, Blutdiskrasien oder Krämpfe, die nicht zur Hospitalisierung des Probanden führten oder Medikamentenabhängigkeit oder –missbrauch. Die Qualifizierung solcher Ereignisse wurde der wissenschaftlichen und medizinischen Beurteilung unterworfen.
MCI-196-E06	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum. <i>Definition</i> Jegliches als schwerwiegend klassifizierte unerwünschte Ereignis. Eine fehlende Angabe zur Schwere führte automatisch zur Klassifizierung als schwerwiegend.
MCI-196-E07 ²	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse von Woche 12 bis Woche 16 (SAF2) Definition identisch zu direktem Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid
MCI-196-E08	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum <i>Definition</i> Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (<i>severe adverse event</i>, SAE) wurde jedes nachteilige medizinische Ereignis unabhängig von der angewendeten Dosis betrachtet, dass: - zum Tod führt - lebensbedrohend war - die Hospitalisierung eines Probanden bedingte oder verlängerte - zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Unfähigkeit führte

- bei dem es sich um eine vererbte Anomalie oder einen Geburtsfehler handelte Des Weiteren wurde jedes wichtige medizinische Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zur Hospitalisierung führte, andererseits jedoch den Probanden gefährdete oder eine Intervention nötig erscheinen ließ um eine der weiter oben definierten Folgen zu vermeiden, wurde ebenfalls als schwerwiegend betrachtet. Beispiele für solche medizinischen Ereignisse sind allergische Bronchospasmen, die intensive Therapie in einer Intensivstation oder zu Hause verlangen, Blutdiskrasien oder Krämpfe, die nicht zur Hospitalisierung des Probanden führten oder Medikamentenabhängigkeit oder –missbrauch. Die Qualifizierung solcher Ereignisse wurde der wissenschaftlichen und medizinischen Beurteilung unterworfen. Der Ausdruck „lebensbedrohlich“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf ein Ereignis/eine Reaktion, in der der Proband zeitlich während des Ereignisses/der Reaktion in Gefahr war zu versterben; es bezog sich jedoch nicht auf Ereignisse/Reaktionen, die hypothetisch hätten zum Tode führen können, sollten sie sich verschlimmern. Der Sponsor setzte fest, dass die Erhöhung zweier Leberenzymwerte von mindestens dem Fünffachen des normalen Wertes ebenfalls als SAE zu berichten sei. Im Rahmen dieser Studie wurden Hospitalisierungen aufgrund der folgenden Umstände nicht als SAEs gewertet: - Routinebehandlung oder –beobachtung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung der Bedingungen, z. B. in der Dialyse, im Zusammenhang steht. - Behandlungen oder chirurgische Eingriffe, die freiwillig oder bereits vorher geplant waren und für einen vorher bestehenden Zustand durchgeführt werden, der sich nicht verschlechterte. - Ambulante Behandlungen eines Ereignisses, das keines der oben genannten Kriterien zur Beurteilung als schwerwiegend erfüllte und nicht zur Krankenhauseinweisung führte. (vgl. zusätzlich Operationalisierung „Unerwünschter Ereignisse“ in 4.3.1.3.1.8)	
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis Ende der Studie der Extensionsstudie (gepoolte Analyse). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (<i>severe adverse event</i>, SAE) ist ein unerwünschtes Ereignis, dass tödlich oder lebensbedrohend ist, zur Hospitalisierung, Verlängerung der Hospitalisierung oder dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Unfähigkeit führt oder bei der es sich um eine vererbte Anomalie oder einen Geburtsfehler handelt. Ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis ist ein unerwünschtes Ereignis, dass aus Sicht des Untersuchenden für den Probanden ein unmittelbares Risiko zu versterben bedeutet, während es andauert. (vgl. zusätzlich Operationalisierung „Unerwünschter Ereignisse“ in 4.3.1.3.1.8)
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Beginn bis Woche 12 von MCI-196-E07 (SAF1). Gesamtrate therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis zum Ende von MCI-196-E10 (SAF2, SAF2.7) bzw. von Beginn bis Ende von MCI-196-E10 (SAF1, SAF1.7) Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (<i>severe adverse event</i>, SAE) wurde jedes nachteilige medizinische Ereignis unabhängig von der angewendeten Dosis betrachtet,

dass:

- zum Tod führt
- lebensbedrohend war
- die Hospitalisierung eines Probanden bedingte oder verlängerte
- zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Unfähigkeit führte
- bei dem es sich um eine vererbte Anomalie oder einen Geburtsfehler handelte

Des Weiteren wurde jedes wichtige medizinische Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zur Hospitalisierung führte, andererseits jedoch den Probanden gefährdete oder eine Intervention nötig erscheinen ließ um eine der weiter oben definierten Folgen zu vermeiden, wurde ebenfalls als schwerwiegend betrachtet. Beispiele für solche medizinischen Ereignisse sind allergische Bronchospasmen, die intensive Therapie in einer Intensivstation oder zu Hause verlangen, Blutdiskrasien oder Krämpfe, die nicht zur Hospitalisierung des Probanden führten oder Medikamentenabhängigkeit oder –missbrauch. Die Qualifizierung solcher Ereignisse wurde der wissenschaftlichen und medizinischen Beurteilung unterworfen.

Der Ausdruck „lebensbedrohlich“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf ein Ereignis/eine Reaktion, in der der Proband zeitlich während des Ereignisses/der Reaktion in Gefahr war zu versterben; es bezog sich jedoch nicht auf Ereignisse/Reaktionen, die hypothetisch hätten zum Tode führen können, sollten sie sich verschlimmern.

Der Sponsor setzte fest, dass die Erhöhung zweier Leberenzymwerte von mindestens dem Fünffachen des normalen Wertes ebenfalls als SAE zu berichten sei.

Im Rahmen dieser Studie wurden Hospitalisierungen aufgrund der folgenden Umstände nicht als SAEs gewertet:

- Routinebehandlung oder –beobachtung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung der Bedingungen, z. B. in der Dialyse, im Zusammenhang steht.
- Behandlungen oder chirurgische Eingriffe, die freiwillig oder bereits vorher geplant waren und für einen vorher bestehenden Zustand durchgeführt werden, der sich nicht verschlechterte.
- Ambulante Behandlungen eines Ereignisses, das keines der oben genannten Kriterien zur Beurteilung als schwerwiegend erfüllte und nicht zur Krankenhauseinweisung führte.

(vgl. zusätzlich Operationalisierung „Unerwünschter Ereignisse“ in 4.3.1.3.1.8)

¹⁾ Offene Dosistitutionsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt.

²⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase

³⁾ Offene Dosistitutionsphase

SAF - Sicherheitspopulation

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitratonsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistitutionsphase statt. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund der fehlenden Verblindung in der offenen Phase höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)	37/245 (15,1 %)				
MCI-196-A05 (SAF2)	10/86 (11,6 %)	7/83 (8,4 %)		1,38 (0,50; 3,83)	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06	1/30 (3,3 %)	0/31	0/29	-	-
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)	2/50 (4,0 %)	3/53 (5,7 %)		0,73 (0,11; 5,09)	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo ¹	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E08	1/102 (1,0 %)	2/98 (2,0 %)	8/132 (6,1 %)	0,15 (0,02; 1,21)	0,35 (0,07; 1,70)
	Colestilan 12 g	Colestilan 15 g	Placebo ¹	Colestilan 12 g/ Placebo	Colestilan 15 g/ Placebo
MCI-196-E08	7/102 (6,9 %)	5/101 (5,0 %)	8/132 (6,1 %)	1,12 (0,39; 3,25)	0,84 (0,26; 2,67)
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat					
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	Colestilan/ Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04 ²	19/45 (42,2 %)	5/43 (11,6 %)	17/46 (37,0 %)	1,11 (0,47; 2,65)	

Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid				
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>
MCI-196-E07 (SAF1)	26/162 (16,0 %)	25/169 (14,8 %)		1,11 (0,61; 2,04)
MCI-196-E10 ³				
SAF1	65/432 (15,0 %)	41/124 (33,1 %)		0,53 (0,31; 0,91)
SAF1.7	29/76 (38,2 %)	41/124 (33,1 %)		1,33 (0,72; 2,47)
MCI-196-E10 ³				
SAF2	67/432 (15,5 %)	48/124 (38,7 %)		0,43 (0,26; 0,74)
SAF2.7	31/76 (40,8 %)	48/124 (38,7 %)		1,13 (0,62; 2,07)
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. Dargestellt sind die Ereignisse von Beginn der Originalstudien bis Ende der Extensionsstudien. ³⁾ SAF1 und SAF2 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie MCI-196-E10; SAF1.7 und SAF2.7 enthalten alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. SAF1 und SAF1.7 beschreiben die AEs seit Beginn der Studie MCI-196-E10, SAF2 und SAF2.7 seit Beginn der Originalstudie. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall				

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde statt der ITT-Population die jeweilige Sicherheitspopulation (SAF) der einzelnen Studien ausgewertet. Das ITT-Prinzip ist jedoch dennoch erfüllt, da den Sicherheitspopulationen sämtliche randomisierten Probanden zugerechnet wurden.

In der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) bestätigt sich erneut die Erkenntnis, dass es sich bei Colestilan um ein sicheres und gut verträgliches Arzneimittel handelt. Im Auftreten von SAEs lässt sich erneut kein Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat nachweisen, gegenüber Sevelamerhydrochlorid zeigen sich jedoch Hinweise für einen Vorteil von Colestilan.

Innerhalb der placebokontrollierten Studien traten insgesamt nur sehr wenige SAEs auf, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo lässt sich in keiner der Studien feststellen. Jedoch scheint es so, als ob Colestilan zu einer Verringerung schwerwiegender Ereignisse beitragen kann, da in den meisten placebokontrollierten Studien eine OR <1 und damit eine Verringerung der Odds in den Colestilan-Armen zu beobachten war.

In den Studienpaaren MCI-196-A01/-A03 und -A02/-A04 traten über den jeweiligen Studienzeitraum betrachtet im Colestilan-Arm bei 24,4 % (Originalstudie) bzw. 40,0 % (Extensionsstudie) der Probanden ein SAE auf, im Kalziumazetat-Arm waren es 23,9 % bzw. 33,3 %. Im Studienarm, in der die kombinierte Anwendung von Colestilan und Kalziumazetat

durchgeführt wurde, kam es in der Originalstudie bei 11,6 % und in der Extensionsstudie bei 4,2 % der Probanden zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Über den gesamten Beobachtungszeitraum der gepoolten Original- und Extensionsstudien

betrachtet, war kein signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat festzustellen (OR: 1,11; 95 % KI: 0,47-2,65)

In Teilanwendungsgebiet AII traten in der offenen Dosistitrationsphase der Studie MCI-196-E07 (SAF1) im Colestilan-Arm mit 16,0 % geringfügig mehr SAEs als im Sevelamerhydrochlorid-Arm (14,8 %) auf. Auch hier ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten (OR 1,11; 95 % KI 0,61-2,04).

Werden lediglich die Ergebnisse für die Probanden in der Extensionsstudie MCI-196-E10 betrachtet, die zuvor an MCI-196-E07 teilgenommen hatten (SAF1.7, Daten von Beginn bis Ende der Extensionsstudie), so zeigt sich erneut eine vergleichbare Häufigkeit zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in Bezug auf SAEs (38,2 % im Colestilan-Arm gegenüber 33,1 % im Sevelamerhydrochlorid-Arm; OR 1,33; 95 % KI 0,72-2,47). Werden im Gegensatz dazu jedoch sämtliche Probanden der Studie MCI-196-E10 in die Analyse eingeschlossen (SAF1, Daten von Beginn bis Ende der Extensionsstudie), so zeigt sich eine 47 %ige Reduktion der Odds für SAEs während der Anwendung von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid (OR: 0,53; 95 % KI 0,31-0,91). Hierbei traten bei 15,0 % der Probanden im Colestilan-Arm und bei 33,1 % im Sevelamerhydrochlorid-Arm SAEs auf.

In der Betrachtung der Ergebnisse von Beginn der Originalstudie bis zum Ende von Studie MCI-196-E10 zeigt sich ein analoges Bild zur Betrachtung von Beginn bis zum Ende der Extensionsstudie. Auch hier ist in der Subpopulation der Probanden, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten (SAF2.7), kein relevanter Unterschied in den Häufigkeiten des Auftretens von SAEs zwischen Colestilan (40,8 %) und Sevelamerhydrochlorid (38,7 %) zu beobachten (OR 1,13; 95 % KI 0,62-2,07). Im Gegensatz dazu zeigt sich jedoch erneut eine signifikante Reduktion der Odds für SAEs von 57 % (OR 0,43; 95 % KI 0,26-0,74), bei einem relativen Anteil an Probanden mit SAEs von 15,5 % im Colestilan-Arm und von 38,7 % im Sevelamerhydrochlorid-Arm.

Ein Unterschied in der Inzidenz von SAEs ist in der Gesamtschau von Studie MCI-196-E10 also nicht festzustellen für diejenige Population, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatte, unabhängig davon, ob als Startzeitpunkt der Beobachtungen der Beginn der Originalstudie oder der Beginn der Extensionsstudie betrachtet wird. Lediglich in der Betrachtung der kompletten Population der Extensionsstudie zeigte sich eine Reduktion der Odds für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von etwa 50 %.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dossiers zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer, Länge und Design, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
MCI-196-A05	Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der placebokontrollierten Phase (Woche 12 bis Woche 16, SAF2). <i>Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der offenen Dosistitrationsphase (Basiswert bis Woche 12, SAF1).¹</i>
MCI-196-E06	Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum.
MCI-196-E07 ²	Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der placebokontrollierten Phase (Woche 12 bis Woche 16, SAF2).
MCI-196-E08	Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)	
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04	Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis Ende der Studie der Extensionsstudie (gepoolte Analyse).
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid	
MCI-196-E07 ³ MCI-196-E10	Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse von Beginn bis Woche 12 der Studie MCI-196-E07 (SAF1). Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse von Beginn der Originalstudie bis zum Ende von MCI-196-E10 (SAF2, SAF2.7) bzw. von Beginn bis Ende der Studie MCI-195-E10 (SAF1, SAF1.7)
¹) Offene Dosistitrationsphase ohne Komparator, Ergebnisse für Colestilan werden rein informativ dargestellt. ²) Placebokontrollierte Absetzungsphase ³) Offene Dosistitrationsphase Zur Operationalisierung unerwünschter Ereignisse sei auf den entsprechenden Endpunkt verwiesen. SAF - Sicherheitspopulation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
placebokontrolliert						
MCI-196-A05	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E06	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E07 ¹	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-E08	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat						
MCI-196-A01						
MCI-196-A03	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
MCI-196-A02						
MCI-196-A04	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Direkter Vergleich (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid						
MCI-196-E07 ²						
MCI-196-E10	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹⁾ Placebokontrollierte Absetzungsphase						
²⁾ Offene Dosistitratonsphase						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MCI-196-A05/-E06/-E08

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen placebokontrollierten Studien als niedrig betrachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde vorgenommen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in allen Studien in Teilanwendungsgebiet AI als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über alle Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Kalziumazetat unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nicht statt. Eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren ist prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen), es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen.

Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

MCI-196-E07/-E10

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII als niedrig betrachtet, somit ist auch das Verzerrungspotential über beide Studien als niedrig anzusehen.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid unterscheiden sich in Form und Größe erheblich, ein daher für eine verblindete Studie nötiges Dummy-Design wurde jedoch aufgrund der immensen Tablettenanzahl, die den Probanden verabreicht worden wäre, als nicht durchführbar erachtet. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand daher nur in der placebokontrollierten Absetzungsphase und nicht in der offenen Dosistiturationsphase statt. Eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren ist prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen), es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen.

Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der offenen Phase weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	OR (95 % KI), p	
Placebokontrolliert					
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-A05 (SAF1)	36/245 (14,7 %)				
MCI-196-A05 (SAF2)	2/86 (2,3 %)	0/83		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E06	2/30 (6,7 %)	3/31 (9,7 %)	0/29	-	-
	Colestilan	Placebo		Colestilan/ Placebo	
MCI-196-E07 (SAF2)	0/50	1/53 (1,9 %)		-	
	Colestilan 6 g	Colestilan 9 g	Placebo ¹	Colestilan 6 g/ Placebo	Colestilan 9 g/ Placebo
MCI-196-E08	11/102 (10,8 %)	10/98 (10,2 %)	6/132 (4,5 %)	2,35 (0,81; 6,77)	2,43 (0,83; 7,08)
	Colestilan 12 g	Colestilan 15 g	Placebo ¹	Colestilan 12 g/ Placebo	Colestilan 15 g/ Placebo
MCI-196-E08	13/102 (12,7 %)	17/101 (16,8 %)	6/132 (4,5 %)	3,07 (1,10; 8,58)	4,66 (1,72; 12,62)
Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AI), Kalziumazetat					
	Colestilan	Colestilan + Kalziumazetat	Kalziumazetat	Colestilan/ Kalziumazetat	
MCI-196-A01 MCI-196-A02 MCI-196-A03 MCI-196-A04 ²	15/45 (33,3 %)	13/43 (30,2 %)	5/46 (10,9 %)	3,87 (1,26; 11,92)	

Aktivkontrolliert (Teilanwendungsgebiet AII), Sevelamerhydrochlorid				
	Colestilan	Sevelamer- hydrochlorid		<i>Colestilan/ Sevelamer</i>
MCI-196-E07 (SAF1)	34/162 (21,0 %)	13/169 (7,7 %)		3,50 (1,73; 7,08)
MCI-196-E10 ³				
SAF1	34/432 (7,9 %)	13/124 (10,5 %)		1,00 (0,45; 2,22)
SAF1.7	15/76 (19,7 %)	13/124 (10,5 %)		2,54 (1,08; 5,93)
¹⁾ In dieser Gruppe wurden alle Probanden gepoolt, die 9, 12 oder 15 Placebo-Tabletten erhielten. ²⁾ Die Ergebnisse der komplementären Studien wurden zusammengefasst. Dargestellt sind die Ereignisse von Beginn der Originalstudien bis Ende der Extensionsstudien. ³⁾ SAF1 enthält alle Patienten in der Sicherheitspopulation der Studie E10, SAF1.7 enthält alle Patienten in der Sicherheitspopulation, die zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. OR – odds ratio, KI – Konfidenzintervall				

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde statt der ITT-Population die jeweilige Sicherheitspopulation (SAF) der einzelnen Studien ausgewertet. Das ITT-Prinzip ist jedoch dennoch erfüllt, da den Sicherheitspopulationen sämtliche randomisierten Probanden zugerechnet wurden.

Eine statistisch sinnvoll interpretierbare Aussage zu Therapieabbrüchen aufgrund von AEs ist in den placebokontrollierten Studien nur für Studie MCI-196-E08 möglich, da in den anderen Studien keine oder nur sehr wenige Therapieabbrüche in der Behandlungsphase auftraten. In Studie MCI-196-E08 ist die Anzahl der Abbrüche in den Colestilan-Armen gegenüber Placebo allgemein erhöht, in den höheren Dosierungen von 12 und 15 g erreicht der Unterschied statistische Signifikanz (OR: 3,07; 95 % KI: 1,10-8,58 bzw. OR: 4,66; 95 % KI: 1,72-12,62). Dies ist im Vergleich einer aktiven Therapie mit Placebo jedoch nicht überraschend.

In den Studienpaaren MCI-196-A01-/A03 und MCI-196-A02-/A04 konnte eine höhere Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Colestilan-Gruppe beobachtet werden. Während im Colestilan-Arm bei 33,3 % der Probanden die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen wurde, war dies im Kalziumazetat-Arm lediglich bei 10,9 % der Probanden der Fall. Es handelt sich hierbei um einen signifikanten Unterschied (OR: 3,87; 95 % KI: 1,26-11,92). Aufgrund der grundsätzlich subjektiven Natur des Therapieabbruchs ist jedoch eine Verzerrung der Ergebnisse in einer offenen Studie, wie sie hier vorliegen, nicht ausgeschlossen. Insbesondere ist zu bedenken, dass ein Großteil der Probanden vor Beginn der Studie bereits mit Kalziumazetat behandelt wurden. Diese neigen nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses möglicherweise eher zu einem Abbruch der Therapie, um auf diese Weise zu dem für sie vertrauten Medikament zurückkehren zu können, wodurch sich eine starke Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes ergeben könnte.

In der offenen Dosistitrationsphase (SAF1) der Studie MCI-196-E07 wiederum brachen 17,3 % der Probanden im Colestilan-Arm und 5,9 % im Sevelamer-Arm die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Dies entspricht einer OR für Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid von 3,50 (95 % KI: 1,73-7,08). Erneut sei darauf hingewiesen, dass eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist auch hier zu beachten, dass ein großer Anteil der Probanden vor Beginn der Studie bereits mit Sevelamer behandelt wurden (ca. 30 %) und somit möglicherweise die Behandlung mit Colestilan nach Auftreten eher abgebrochen haben, um auf diese Weise zu dem für sie vertrauten Medikament zurückzukehren, während dies im Sevelamer-Arm nicht nötig war, da die Behandlung mit Sevelamer konstant weitergeführt wurde. Kein relevanter Unterschied in den Therapieabbruchraten zeigt sich unterdessen in Studie MCI-196-E10 (SAF1), in der 7,9 % der Probanden im Colestilan-Arm und 10,5 % der Probanden im Sevelamer-Arm die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendeten. Dies bedeutet einen nicht signifikanten Unterschied für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR 1,00; 95 % KI: 0,45-2,22). Lediglich in der Subpopulation an Probanden, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten (SAF1.7), lässt sich gegensätzlich eine Erhöhung der Odds durch Colestilan beobachten (OR 2,54; 95 % KI: 1,08-5,93). In dieser Subpopulation brachen 21,1 % der Probanden im Colestilan-Arm die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (im Vergleich zu den bereits oben erwähnten 10,5 % der Probanden im Sevelamer-Arm).

Eine mögliche Bestätigung der Hypothese, dass im Endpunkt "Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse" eine Verzerrung der Ergebnisse in den Teilanwendungsgebieten AI und AII vorliegen könnte, findet sich in der Betrachtung der Therapieabbruchraten über alle Studien, die zur Zulassung eingereicht wurden. Hier zeigt sich, dass Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid und Kalziumacetat insgesamt zu ähnlichen Therapieabbruchraten führt (vgl. die dem EPAR entnommene Abbildung 4-6).

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo ^a (N=161)	MCI-196 ^b Total (N=1,410)	Sevelamer ^c (N=169)	Calcium ^d (N=49)	Simvastatin ^e (N=131)
Number (%) of Patients					
Patients discontinued due to ≥ 1 TEAE	6 (3.7%)	237 (16.8%)	26 (15.4%)	7 (14.3%)	10 (7.6%)
Gastrointestinal disorders	3 (1.9%)	146 (10.4%)	12 (7.1%)	3 (6.1%)	6 (4.6%)
Nausea	0	48 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (4.1%)	3 (2.3%)
Vomiting	0	38 (2.7%)	4 (2.4%)	2 (4.1%)	0
Diarrhoea	2 (1.2%)	31 (2.2%)	3 (1.8%)	0	0
Abdominal pain upper	0	18 (1.3%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)
Dyspepsia	1 (0.6%)	18 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)
Abdominal pain	1 (0.6%)	14 (1.0%)	3 (1.8%)	0	1 (0.8%)
Surgical and medical procedures	0	17 (1.2%)	8 (4.7%)	0	0
Renal transplant	0	16 (1.1%)	8 (4.7%)	0	0

Abbildung 4-6: Therapieabbrüche über alle Studien, die zur Zulassung eingereicht wurden
Quelle: European Public Assessment Report (EPAR) [43]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei den Studien MCI-196-A02, -A04 und -E10 handelt es sich um Extensionsstudien der Studien MCI-196-A01, -A03 bzw. -E07. Diese werden im Rahmen dieses Dossiers zusammengefasst betrachtet.

Die Studien MCI-196-A01 und –A03 bzw. die korrespondierenden Extensionsstudien MCI-196-A02 und –A04 stellen darüber hinaus komplementäre Studien dar, die für sich genommen jeweils Teilpopulationen der Indikation von Colestilan beschreiben, zusammengenommen jedoch die gesamte Indikation umfassen. Sie werden folglich in einer gepoolten Darstellung betrachtet.

Eine Meta-Analyse der Studien MCI-196-A01/-A02/-A03/-A04, MCI-196-E07/-E10 und der placebokontrollierten Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Komparators und der unterschiedlichen Studiendauer nicht möglich. Die placebokontrollierten Studien unterscheiden sich darüber hinaus wesentlich in Studiendauer und –länge, so dass auch hier eine Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

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 4.3.1.1.3.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Die folgenden Tabellen enthalten die Ergebnisse der in den Studienberichten durchgeführten sowie weiterer nachträglich durchgeführter Subgruppenanalysen. Wie bereits zuvor beschrieben (vgl. Abschnitt 4.2.5.5), werden aus Übersichtlichkeitsgründen lediglich Subgruppen zum Nachweis des Zusatznutzens aufgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahlen der Studien in Teilanwendungsgebiet AI wird auch hier auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet. Im Gegensatz dazu werden im Teilanwendungsgebiet AII sämtliche in den Studienprotokollen vordefinierte Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte sowie Subgruppen für Alter, Geschlecht und kontraindizierte Probanden aufgeführt.

Die Darstellung der Subgruppe der kontraindizierten Probanden dient dem Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber Sevelamerhydrochlorid (gemäß der in Modul 3 und in Abschnitt 4.2.5.5 definierten Kriterien der Untergrenze), da laut Vorgabe des G-BA im Beratungsgespräch es „bei der Patientengruppe, bei der Sevelamer als zweckmäßige Vergleichstherapie möglich ist, [darauf ankommt], dass die nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder kontraindiziert sind. Eine Behandlung mit Sevelamer ohne das Vorliegen einer Kontraindikation ist nicht ausreichend“. Es gilt jedoch hierbei zu beachten, dass diese Subgruppe lediglich die Entsprechung der Untergrenze des in Modul 3 beschriebenen Anteils kontraindizierter Patienten an der Gesamtprävalenz darstellt, während die Obergrenze (d. h. alle Patienten sind für kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert) durch die jeweiligen Gesamtstudien repräsentiert sind.

Es werden Subgruppen aus zwei Studien dargestellt, bei denen es sich um eine Originalstudie (MCI-196-E07) mit anschließender Extensionsstudie (MCI-196-E10) handelt. Eine Meta-Analyse ist somit nicht möglich.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie MCI-196-E07

Colestilan				Sevelamer- hydrochlorid			Behandlungseffekt/ Interaktion		
Endpunkt: Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 (ITT1)									
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder									
Mit Kontraindikation	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	38	2,54	0,43	42	2,61	0,66			
Woche 12	36	2,03	0,51	41	1,86	0,49			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	36	-0,47	0,53	41	-0,74	0,60	0,20	-0,01, 0,40	0,057
Ohne Kontraindikation	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	122	2,27	0,39	125	2,32	0,40			
Woche 12	117	1,94	0,56	123	1,64	0,34			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	117	-0,33	0,52	123	-0,68	0,47	0,32	0,21, 0,43	<0,001
Interaktion								0,326	
Kriterium: Alter									
< 65 Jahre	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	117	2,37	0,42	100	2,38	0,50			
Woche 12	112	2,03	0,58	97	1,71	0,40			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	112	-0,34	0,55	97	-0,66	0,51	0,33	0,20, 0,45	<0,001
≥ 65 Jahre	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	43	2,23	0,38	67	2,42	0,48			
Woche 12	41	1,77	0,37	67	1,67	0,39			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	41	-0,44	0,50	67	-0,75	0,49	0,16	0,01, 0,30	0,041
Interaktion								0,153 ²	

Kriterium: Geschlecht									
weiblich	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	54	2,33	0,37	70	2,48	0,58			
Woche 12	52	1,90	0,51	70	1,72	0,45			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	52	-0,43	0,55	70	-0,76	0,62	0,23	0,06, 0,39	0,010
männlich	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	106	2,34	0,44	97	2,33	0,40			
Woche 12	101	1,99	0,56	94	1,67	0,35			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	101	-0,33	0,51	94	-0,65	0,39	0,33	0,21, 0,44	<0,001
Interaktion								0,437	
Kriterium: Serumphosphatspiegel zum Basiswert									
< 2,42 mmol/l	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	96	2,07	0,25	92	2,07	0,21			
Woche 12	92	1,82	0,49	91	1,59	0,30			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	92	-0,25	0,48	91	-0,47	0,33	0,22	0,11, 0,34	<0,001
≥ 2,42 mmol/l	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	64	2,73	0,27	75	2,80	0,43			
Woche 12	61	2,17	0,56	73	1,82	0,46			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	61	-0,54	0,54	73	-0,98	0,54	0,40	0,22, 0,57	<0,001
Interaktion								0,084 ²	
Kriterium: Dialysetyp									
Hämodialyse	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	151	2,34	0,42	159	2,40	0,49			
Woche 12	144	1,95	0,54	156	1,70	0,39			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	144	-0,38	0,53	156	-0,69	0,50	0,28	0,18, 0,38	<0,001

Peritonealdialyse	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	9	2,28	0,43	8	2,39	0,50			
Woche 12	9	2,18	0,59	8	1,60	0,47			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	9	-0,10	0,44	8	-0,79	0,51	0,67	0,14, 1,20	0,018
Interaktion								0,112 ²	
<i>Kriterium: Diabetes mellitus-Status</i>									
Diabetiker	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	47	2,21	0,35	50	2,42	0,49			
Woche 12	45	1,87	0,55	50	1,69	0,34			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	45	-0,33	0,52	50	-0,73	0,52	0,24	0,06, 0,43	0,011
Nicht-Diabetiker	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	113	2,39	0,43	117	2,39	0,49			
Woche 12	108	2,00	0,54	114	1,70	0,42			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	108	-0,38	0,53	114	-0,68	0,49	0,30	0,19, 0,42	<0,001
Interaktion								0,749	
<i>Kriterium: Vorheriger Sevelamergebrauch</i>									
Ja	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	43	2,38	0,36	54	2,50	0,42			
Woche 12	42	2,12	0,64	54	1,76	0,37			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	42	-0,26	0,62	54	-0,74	0,52	0,41	0,21, 0,61	<0,001
Nein	n	MW	SD	N	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	117	2,32	0,43	113	2,35	0,51			
Woche 12	111	1,90	0,49	110	1,66	0,41			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	111	-0,40	0,48	110	-0,68	0,49	0,25	0,14, 0,36	<0,001
Interaktion								0,097 ²	

<i>Kriterium: Land</i>									
Australien	n	MW	SD	n	MW	SD	Δ LSM	95 % KI	p
Basiswert	4	2,37	0,14	4	2,13	0,18			
Woche 12	4	2,15	0,64	4	1,83	0,41			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	4	-0,22	0,64	4	-0,30	0,27			
Österreich	n	MW	SD	n	MW	SD	Δ LSM	95 % KI	P
Basiswert	3	2,45	0,24	1	5,51	-			
Woche 12	3	1,58	0,39	1	3,13	-			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	3	-0,86	0,20	1	-2,38	-			
Tschechische Republik	n	MW	SD	n	MW	SD	Δ LSM	95 % KI	P
Basiswert	14	2,33	0,40	12	2,45	0,42			
Woche 12	14	2,07	0,48	12	1,48	0,16			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	14	-0,26	0,54	12	-0,97	0,52			
Frankreich	n	MW	SD	n	MW	SD	Δ LSM	95 % KI	P
Basiswert	3	2,75	0,47	4	2,57	0,99			
Woche 12	3	2,48	1,19	4	1,95	0,63			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	3	-0,27	1,24	4	-0,62	0,43			
Deutschland	n	MW	SD	n	MW	SD	Δ LSM	95 % KI	P
Basiswert	40	2,37	0,41	41	2,37	0,37			
Woche 12	36	1,94	0,58	39	1,72	0,44			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	36	-0,40	0,57	39	-0,64	0,48			
Ungarn	n	MW	SD	n	MW	SD	Δ LSM	95 % KI	P
Basiswert	7	2,24	0,51	8	2,39	0,58			
Woche 12	7	1,81	0,59	8	1,71	0,41			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	7	-0,43	0,52	8	-0,68	0,68			

Italien	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	25	2,41	0,41	28	2,38	0,41			
Woche 12	24	2,00	0,51	28	1,71	0,29			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	24	-0,41	0,40	28	-0,68	0,49			
Polen	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	43	2,36	0,42	52	2,42	0,43			
Woche 12	41	1,96	0,52	51	1,71	0,36			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	41	-0,38	0,53	51	-0,71	0,46			
Südafrika	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	16	2,06	0,44	14	2,21	0,34			
Woche 12	16	1,82	0,53	14	1,50	0,44			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	16	-0,25	0,50	14	-0,70	0,51			
Spanien	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	4	2,29	0,18	3	2,22	0,45			
Woche 12	4	2,11	0,47	3	1,73	0,30			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	4	-0,18	0,47	3	-0,48	0,29			
Vereinigtes Königreich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	1	1,82	-	-	-	-			
Woche 12	1	1,68	-	-	-	-			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	1	-0,14	-	-	-	-			
Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12 (ITT1)									
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder									
Mit Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	38	2,24	0,15	42	2,29	0,19			
Woche 12	36	2,19	0,14	41	2,28	0,22			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	36	-0,05	0,11	41	-0,01	0,12			

Ohne Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	122	2,17	0,18	125	2,14	0,21			
Woche 12	117	2,13	0,18	123	2,17	0,20			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	117	-0,04	0,15	123	0,04	0,16			
Interaktion								0,713	
<i>Kriterium: Alter</i>									
< 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	117	2,18	0,20	100	2,19	0,22			
Woche 12	112	2,13	0,18	97	2,20	0,24			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	112	-0,05	0,16	97	0,02	0,16			
≥ 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	43	2,20	0,11	67	2,16	0,21			
Woche 12	41	2,18	0,12	67	2,20	0,16			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	41	-0,01	0,09	67	0,04	0,13			
Interaktion								0,367	
<i>Kriterium: Geschlecht</i>									
weiblich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	54	2,20	0,21	70	2,19	0,23			
Woche 12	52	2,16	0,17	70	2,22	0,22			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	52	-0,05	0,11	70	0,03	0,14			
männlich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	106	2,18	0,16	97	2,17	0,21			
Woche 12	101	2,14	0,17	94	2,19	0,20			
Veränderung Basiswert zu Woche 12	101	-0,04	0,16	94	0,02	0,16			
Interaktion								0,537	

Endpunkt: Anteil Responder zu Woche 12 (Serumphosphat Spiegel $\leq 1,78$ mmol/l; ITT1)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	14/36 (38,9 %)	22/41 (53,7 %)	0,41 (0,14; 1,18)
Ohne Kontraindikation	50/116 (43,1 %)	90/124 (72,6 %)	0,26 (0,14; 0,46)
Interaktion			0,255
Kriterium: Alter			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	45/111 (40,5 %)	62/98 (63,3 %)	0,38 (0,21; 0,68)
≥ 65 Jahre	19/41 (46,3 %)	50/67 (74,6 %)	0,20 (0,08; 0,52)
Interaktion			0,214
Kriterium: Geschlecht			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
weiblich	26/51 (51,0 %)	48/71 (67,6 %)	0,44 (0,20; 0,97)
männlich	38/101 (37,6 %)	64/94 (68,1 %)	0,22 (0,11; 0,43)
Interaktion			0,344
Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse (SAF1)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation			
Kardiale SOC	1/39 (2,6 %)	4/42 (9,5 %)	0,25 (0,02; 2,54)
Vaskuläre SOC	5/39 (12,8 %)	7/42 (16,7 %)	0,71 (0,20; 2,53)
Nervöse SOC	2/39 (5,1 %)	2/42 (4,8 %)	1,71 (0,20; 14,91)
Ohne Kontraindikation			
Kardiale SOC	9/123 (7,3 %)	13/127 (10,2 %)	0,69 (0,28; 1,72)
Vaskuläre SOC	12/123 (9,8 %)	14/127 (11,0 %)	1,11 (0,44; 2,79)
Nervöse SOC	11/123 (8,9 %)	10/127 (7,9 %)	0,77 (0,33; 1,78)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,426
Vaskuläre SOC			0,849
Nervöse SOC			0,896

<i>Kriterium: Alter</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre			
Kardiale SOC	6/118 (5,1 %)	10/102 (9,8 %)	0,47 (0,17; 1,36)
Vaskuläre SOC	15/118 (12,7 %)	13/102 (12,7 %)	0,99 (0,44; 2,20)
Nervöse SOC	11/118 (9,3 %)	7/102 (6,9 %)	1,46 (0,54; 3,96)
≥ 65 Jahre			
Kardiale SOC	4/44 (9,1 %)	7/67 (10,4 %)	0,98 (0,25; 3,85)
Vaskuläre SOC	2/44 (4,5 %)	8/67 (11,9 %)	0,28 (0,06; 1,47)
Nervöse SOC	2/44 (4,5 %)	5/67 (7,5 %)	0,56 (0,10; 3,08)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,517
Vaskuläre SOC			0,246
Nervöse SOC			0,412
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
weiblich			
Kardiale SOC	4/54 (7,4 %)	6/72 (8,3 %)	1,10 (0,28; 4,30)
Vaskuläre SOC	7/54 (13,0 %)	4/72 (5,6 %)	2,27 (0,62; 8,36)
Nervöse SOC	5/54 (9,3 %)	6/72 (8,3 %)	1,10 (0,31; 3,93)
männlich			
Kardiale SOC	6/108 (5,6 %)	11/97 (11,3 %)	0,46 (0,16; 1,32)
Vaskuläre SOC	10/108 (9,3 %)	17/97 (17,5 %)	0,48 (0,21; 1,12)
Nervöse SOC	8/108 (7,4 %)	6/97 (6,2 %)	1,22 (0,40; 3,71)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,458
Vaskuläre SOC			0,037 ¹
Nervöse SOC			0,930
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (SAF1)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	35/39 (89,7 %)	31/42 (73,8 %)	3,98 (1,07; 14,89)
Ohne Kontraindikation	101/123 (82,1 %)	100/127 (78,7 %)	1,25 (0,66; 2,37)
Interaktion			0,207

<i>Kriterium: Alter</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	98/118 (83,1 %)	80/102 (78,4 %)	1,39 (0,70; 2,73)
≥ 65 Jahre	38/44 (86,4 %)	51/67 (76,1 %)	1,86 (0,65; 5,34)
Interaktion			0,513
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
weiblich	46/54 (85,2 %)	58/72 (80,6 %)	1,32 (0,50; 3,50)
männlich	90/108 (83,3 %)	73/97 (75,3 %)	1,69 (0,84; 3,36)
Interaktion			0,778
Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAF1)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	5/39 (12,8 %)	6/42 (14,3 %)	1,08 (0,28; 4,12)
Ohne Kontraindikation	21/123 (17,1 %)	19/127 (15,0 %)	1,16 (0,58; 2,30)
Interaktion			0,745
<i>Kriterium: Alter</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	17/118 (14,4 %)	15/102 (14,7 %)	0,97 (0,46; 2,05)
≥ 65 Jahre	9/44 (20,5 %)	10/67 (14,9 %)	1,37 (0,49; 3,80)
Interaktion			0,547
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
weiblich	10/54 (18,5 %)	7/72 (9,7 %)	2,15 (0,74; 6,28)
männlich	16/108 (14,8 %)	18/97 (18,6 %)	0,78 (0,37; 1,64)
Interaktion			0,115 ²

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SAF1)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	10/39 (25,6 %)	4/42 (9,5 %)	4,98 (1,22; 20,30)
Ohne Kontraindikation	24/123 (19,5 %)	9/127 (7,1 %)	3,25 (1,41; 7,50)
Interaktion	0,999		
Kriterium: Alter			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	23/118 (19,5 %)	7/102 (6,9 %)	3,45 (1,38; 8,59)
≥ 65 Jahre	11/44 (25,0 %)	6/67 (9,0 %)	3,87 (1,26; 11,94)
Interaktion	0,962		
Kriterium: Geschlecht			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
weiblich	11/54 (20,4 %)	10/72 (13,9 %)	1,71 (0,64; 4,59)
männlich	23/108 (21,3 %)	3/97 (3,1 %)	8,56 (2,47; 29,70)
Interaktion	0,038 ¹		

¹⁾ Beleg für eine Interaktion

²⁾ Hinweis auf eine Interaktion

Angegeben sind die Ergebnisse der ITT-Analyse (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. der SAF-Analyse (Sicherheitsendpunkte), fehlende Werte wurden nach LOCF ersetzt. Werte für Serumphosphatspiegel und Serumkalziumspiegel sind in mmol/l angegeben. Phosphatwerte, die im Studienbericht nicht als mmol/l berichtet sind, wurden anhand der Formel mmol/l=0,3229*mg/dl umgerechnet.

In der ITT-Analyse können einzelne Werte fehlen, da Werte, die mehr als einen Tag nach Beendigung der Studienmedikation erhoben wurden, nicht in die Analyse eingegangen sind. Zur Bestimmung der Gruppenunterschiede wurden diese Werte durch den letzten bekannten Wert vor Beendigung der Medikation ersetzt.

Auf Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Mortalität“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ und „Symptomatische Hyperkalzämie“ wird verzichtet, da eine sinnvolle statistische Interpretation aufgrund der insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten als nicht sinnvoll erscheint.

ITT – *intention to treat*, LOCF – *last observation carried forward*, n – Anzahl der Probanden (ITT- oder SAF-Population), MW – arithmetisches Mittel, SD – Standardabweichung, ΔLSM – Differenz der *least square means*, SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall, OR – *odds ratio*, SOC – *system organ class*

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie MCI-196-E10 (ITT1.7 bzw. SAF1.7)

Colestilan				Sevelamer- hydrochlorid			Behandlungseffekt/ Interaktion		
Endpunkt: Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 0 in MCI-196-E10 zu Woche 40 (ITT1.7)									
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder									
Mit Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	17	1,97	0,58	28	1,72	0,34			
Woche 40	17	1,93	0,61	28	1,71	0,49			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	17	-0,05	0,89	28	-0,02	0,55	0,27	-0,11, 0,65	0,151
Ohne Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	59	1,93	0,55	95	1,65	0,34			
Woche 40	59	1,69	0,51	95	1,62	0,44			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	59	-0,24	0,56	95	-0,03	0,41	-0,05	-0,20, 0,10	0,508
Interaktion								0,220	
Kriterium: Alter									
< 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	54	2,00	0,60	77	1,69	0,39			
Woche 40	54	1,82	0,58	77	1,66	0,46			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	55	-0,17	0,73	76	-0,02	0,49	0,12	-0,07, 0,31	0,227
≥ 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	21	1,83	0,39	47	1,63	0,29			
Woche 40	21	1,56	0,35	47	1,59	0,42			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	21	-0,26	0,39	47	-0,04	0,34	-0,20	-0,37, -0,02	0,030
Interaktion								0,211	

Kriterium: Geschlecht									
Weiblich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	25	1,88	0,70	53	1,67	0,36			
Woche 40	25	1,70	0,61	53	1,64	0,41			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	26	-0,18	0,86	52	-0,03	0,49	0,06	-0,18, 0,31	0,614
männlich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	50	1,99	0,49	71	1,67	0,33			
Woche 40	50	1,78	0,51	71	1,63	0,48			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	50	-0,21	0,52	71	-0,03	0,40	-0,04	-0,22, 0,14	0,642
Interaktion								0,855	
Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels von Woche 0 in MCI-196-E10 zu Woche 40 (ITT1.7)									
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder									
Mit Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	17	2,22	0,10	28	2,34	0,21			
Woche 40	17	2,14	0,14	28	2,36	0,24			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	17	-0,09	0,17	28	0,02	0,21	-0,14	-0,26, -0,02	0,029
Ohne Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	59	2,12	0,21	95	2,19	0,17			
Woche 40	59	2,15	0,19	95	2,19	0,21			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	59	0,03	0,23	95	0,00	0,15	0,01	-0,05, 0,07	0,764
Interaktion								0,010 ¹	
Kriterium: Alter									
< 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	55	2,14	0,18	76	2,23	0,21			
Woche 40	55	2,15	0,18	76	2,21	0,25			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	55	0,01	0,21	76	-0,02	0,18	0,00	-0,07, 0,07	0,935

≥ 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	21	2,14	0,24	47	2,22	0,15			
Woche 40	21	2,13	0,19	47	2,25	0,18			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	21	0,00	0,26	47	0,03	0,13	-0,07	-0,15, 0,02	0,106
Interaktion								0,363	
<i>Kriterium: Geschlecht</i>									
weiblich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	26	2,19	0,21	52	2,24	0,20			
Woche 40	26	2,15	0,20	52	2,23	0,24			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	26	-0,04	0,24	52	-0,01	0,21	-0,03	-0,13, 0,06	0,492
männlich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Woche 0	51	2,12	0,19	71	2,22	0,18			
Woche 40	50	2,15	0,17	71	2,22	0,22			
Veränderung Woche 0 zu Woche 40	50	0,03	0,21	71	0,01	0,13	-0,01	-0,07, 0,05	0,748
Interaktion								0,679	
Endpunkt: Anteil Responder zu Woche 40 (Serumphosphatspiegel ≤1,78 mmol/l; ITT1.7)									
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>									
	Responder/n (relativer Anteil)			Responder/n (relativer Anteil)			OR (95 % KI)		
Mit Kontraindikation	8/17 (47,1 %)			18/28 (64,3 %)			0,64 (0,12; 3,38)		
Ohne Kontraindikation	41/58 (70,7 %)			65/96 (67,7 %)			0,92 (0,43; 1,98)		
Interaktion								0,560	
<i>Kriterium: Alter</i>									
	Responder/n (relativer Anteil)			Responder/n (relativer Anteil)			OR (95 % KI)		
< 65 Jahre	32/54 (59,3 %)			47/77 (61,0 %)			0,86 (0,40; 1,84)		
≥ 65 Jahre	17/21 (81,0 %)			36/47 (76,6 %)			0,73 (0,17; 3,12)		
Interaktion								0,998	

<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	18/25 (72,0 %)	36/53 (67,9 %)	1,09 (0,34; 3,54)
Männlich	31/50 (62,0 %)	47/71 (66,2 %)	0,73 (0,32; 1,65)
Interaktion			0,466
Endpunkt: Anteil Responder zu Woche 40 (Serumphosphatspiegel $\leq 1,95$ mmol/l; ITT1.7)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	11/17 (64,7 %)	20/28 (71,4 %)	0,87 (0,17; 4,38)
Ohne Kontraindikation	44/58 (75,9 %)	76/96 (79,2 %)	0,75 (0,33; 1,74)
Interaktion			0,867
<i>Kriterium: Alter</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	37/54 (68,5 %)	55/77 (71,4 %)	0,83 (0,38; 1,85)
≥ 65 Jahre	18/21 (85,7 %)	41/47 (87,2 %)	0,64 (0,12; 3,53)
Interaktion			0,917
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	20/25 (80,0 %)	45/53 (84,9 %)	0,78 (0,20; 2,98)
Männlich	35/50 (70,0 %)	51/71 (71,8 %)	0,84 (0,36; 1,96)
Interaktion			0,871
Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse (SAF1.7)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation			
Kardiale SOC	3/17 (17,6 %)	2/28 (7,1 %)	5,00 (0,43; 57,90)
Vaskuläre SOC	7/17 (41,2 %)	10/28 (35,7 %)	1,14 (0,31; 4,25)
Nervöse SOC	3/17 (17,6 %)	1/28 (3,6 %)	12,47 (0,52; 301,07)

Ohne Kontraindikation			
Kardiale SOC	11/59 (18,6 %)	13/96 (13,5 %)	1,50 (0,61; 3,70)
Vaskuläre SOC	20/59 (33,9 %)	36/96 (37,5 %)	0,76 (0,37; 1,55)
Nervöse SOC	7/59 (11,9 %)	17/96 (17,7 %)	0,73 (0,27; 1,94)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,421
Vaskuläre SOC			0,447
Nervöse SOC			0,113 ²
<i>Kriterium: Alter</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre			
Kardiale SOC	10/55 (18,2 %)	5/77 (6,5 %)	3,36 (1,07; 10,60)
Vaskuläre SOC	20/55 (36,4 %)	26/77 (33,8 %)	1,03 (0,49; 2,20)
Nervöse SOC	9/55 (16,4 %)	8/77 (10,4 %)	1,91 (0,66; 5,48)
≥ 65 Jahre			
Kardiale SOC	4/21 (19,0 %)	10/47 (21,3 %)	0,76 (0,20; 2,90)
Vaskuläre SOC	7/21 (33,3 %)	20/47 (42,6 %)	0,68 (0,23; 2,04)
Nervöse SOC	1/21 (4,8 %)	10/47 (21,3 %)	0,21 (0,03; 1,83)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,128 ²
Vaskuläre SOC			0,434
Nervöse SOC			0,075 ²
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich			
Kardiale SOC	4/25 (16,0 %)	6/53 (11,3 %)	1,55 (0,38; 6,35)
Vaskuläre SOC	8/25 (32,0 %)	17/53 (32,1 %)	1,08 (0,36; 3,24)
Nervöse SOC	6/25 (24,0 %)	10/53 (18,9 %)	1,65 (0,49; 5,56)
Männlich			
Kardiale SOC	10/51 (19,6 %)	9/71 (12,7 %)	1,97 (0,71; 5,48)
Vaskuläre SOC	19/51 (37,3 %)	29/71 (40,8 %)	0,81 (0,38; 1,72)
Nervöse SOC	4/51 (7,8 %)	8/71 (11,3 %)	0,71 (0,20; 2,53)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,938
Vaskuläre SOC			0,760
Nervöse SOC			0,398

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (SAF1.7)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	16/17 (94,1 %)	25/28 (89,3 %)	3,36 (0,28; 39,74)
Ohne Kontraindikation	57/59 (96,6 %)	85/96 (88,5 %)	3,85 (0,81; 18,26)
Interaktion			0,734
Kriterium: Alter			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	52/55 (94,5 %)	67/77 (87,0 %)	2,59 (0,67; 9,96)
≥ 65 Jahre	21/21 (100 %)	43/47 (91,5 %)	-
Interaktion			0,971
Kriterium: Geschlecht			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	25/25 (100 %)	45/53 (84,9 %)	-
Männlich	48/51 (94,1 %)	65/71 (91,5 %)	1,53 (0,36; 6,53)
Interaktion			0,976
Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAF1.7)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	4/17 (23,5 %)	5/28 (17,9 %)	1,15 (0,24; 5,42)
Ohne Kontraindikation	25/59 (42,4 %)	36/96 (37,5 %)	1,27 (0,64; 2,53)
Interaktion			0,690
Kriterium: Alter			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	16/55 (29,1 %)	23/77 (29,9 %)	0,97 (0,45; 2,09)
≥ 65 Jahre	13/21 (61,9 %)	18/47 (38,3 %)	2,56 (0,87; 7,53)
Interaktion			0,157 ²

<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	8/25 (32,0 %)	16/53 (30,2 %)	1,35 (0,45; 4,05)
Männlich	21/51 (41,2 %)	25/71 (35,2 %)	1,45 (0,67; 3,13)
Interaktion			0,927
Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SAF1.7)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	5/17 (29,4 %)	3/28 (10,7 %)	3,25 (0,58; 18,13)
Ohne Kontraindikation	10/59 (16,9 %)	10/96 (10,4 %)	2,33 (0,85; 6,38)
Interaktion			0,629
<i>Kriterium: Alter</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	11/55 (20,0 %)	8/77 (10,4 %)	2,40 (0,86; 6,68)
≥ 65 Jahre	4/21 (19,0 %)	5/47 (10,6 %)	3,08 (0,62; 15,23)
Interaktion			0,986

<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	10/25 (40,0 %)	6/53 (11,3 %)	6,17 (1,77; 21,54)
Männlich	5/51 (9,8 %)	7/71 (9,9 %)	1,05 (0,31; 3,56)
Interaktion			0,046 ¹
¹⁾ Beleg für eine Interaktion ²⁾ Hinweis auf eine Interaktion Angegeben sind die Ergebnisse der ITT-Analyse (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. der SAF-Analyse (Sicherheitsendpunkte), fehlende Werte wurden nach LOCF ersetzt. Die Populationen ITT1 und SAF1 beschreiben alle Probanden, die an Studie MCI-196-E10 teilgenommen haben, die Populationen ITT1.7 und SAF1.7 nur die Probanden, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. Werte für Serumphosphatspiegel und Serumkalziumspiegel sind in mmol/l angegeben. Phosphatwerte, die im Studienbericht nicht als mmol/l berichtet sind, wurden anhand der Formel $\text{mmol/l} = 0,3229 \cdot \text{mg/dl}$ umgerechnet. In der ITT-Analyse können einzelne Werte fehlen, da Werte, die mehr als einen Tag nach Beendigung der Studienmedikation erhoben wurden, nicht in die Analyse eingegangen sind. Zur Bestimmung der Gruppenunterschiede wurden diese Werte durch den letzten bekannten Wert vor Beendigung der Medikation ersetzt. Auf Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Mortalität“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ und „Symptomatische Hyperkalzämie“ wird verzichtet, da eine sinnvolle statistische Interpretation aufgrund der insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten als nicht sinnvoll erscheint. ITT – <i>intention to treat</i> , LOCF – <i>last observation carried forward</i> , n – Anzahl der Probanden (ITT- oder SAF-Population), MW – arithmetisches Mittel, SD – Standardabweichung, Δ LSM – Differenz der <i>least square means</i> , SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall, OR – <i>odds ratio</i> , SOC – <i>system organ class</i>			

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie MCI-196-E10 (ITT2/2.7 bzw. SAF2/2.7)

Colestilan				Sevelamer- hydrochlorid			Behandlungseffekt/ Interaktion		
Endpunkt: Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert der Originalstudie bis zum Ende von MCI-196-E10 (ITT2.7)									
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder									
Mit Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	17	2,56	0,45	28	2,46	0,45			
Woche 40	17	1,93	0,61	28	1,71	0,49			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	17	-0,63	0,60	28	-0,75	0,69	0,24	-0,10, 0,57	0,167
Ohne Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	59	2,12	0,33	95	2,34	0,42			
Woche 40	59	1,69	0,51	95	1,62	0,44			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	59	-0,43	0,53	95	-0,72	0,56	0,14	-0,02, 0,29	0,082
Interaktion								0,587	
Kriterium: Alter									
< 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	54	2,28	0,41	77	2,30	0,39			
Woche 40	54	1,82	0,58	77	1,66	0,46			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	54	-0,46	0,59	77	-0,64	0,58	0,19	0,01, 0,36	<0,036
≥ 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	21	2,07	0,33	47	2,47	0,48			
Woche 40	21	1,56	0,35	47	1,59	0,42			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	21	-0,51	0,41	47	-0,88	0,58	0,05	-0,18, 0,27	0,696
Interaktion								0,349	

Kriterium: Geschlecht									
weiblich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	25	2,24	0,44	53	2,42	0,48			
Woche 40	25	1,70	0,61	53	1,64	0,41			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	25	-0,55	0,56	53	-0,79	0,57	0,12	-0,11, 0,36	0,305
männlich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	50	2,21	0,39	71	2,32	0,38			
Woche 40	50	1,78	0,51	71	1,63	0,48			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	50	-0,44	0,54	71	-0,69	0,60	0,18	0,00, 0,35	0,049
Interaktion								0,669	
Kriterium: Serumphosphatspiegel zum Basiswert									
< 2,42 mmol/l	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	52	2,02	0,26	70	2,05	0,21			
Woche 40	52	1,66	0,47	70	1,56	0,41			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	52	-0,36	0,46	70	-0,49	0,49	0,11	-0,05, 0,27	0,160
≥ 2,42 mmol/l	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	23	2,68	0,26	54	2,77	0,27			
Woche 40	23	1,95	0,64	54	1,73	0,48			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	23	-0,74	0,64	54	-1,04	0,56	0,25	-0,02, 0,53	0,07
Interaktion								0,374	
Kriterium: HbA1c-Spiegel zum Basiswert									
< 7,0 % des totalen Hämoglobin	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	64	2,25	0,38	102	2,35	0,42			
Woche 40	64	1,76	0,55	102	1,63	0,44			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	64	-0,49	0,56	102	-0,72	0,58	0,16	0,01, 0,31	0,034

≥ 7,0 % des totalen Hämoglobin	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	11	2,06	0,48	22	2,42	0,47			
Woche 40	11	1,69	0,49	22	1,67	0,48			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	11	-0,37	0,47	22	-0,75	0,63	0,02	-0,39, 0,43	0,931
Interaktion								0,890	
<i>Kriterium: Dialysetyp</i>									
Hämodialyse	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	71	2,24	0,40	119	2,36	0,43			
Woche 40	71	1,73	0,49	119	1,63	0,45			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	71	-0,51	0,52	119	-0,73	0,60	0,13	-0,01, 0,26	0,072
Peritonealdialyse	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	4	2,02	0,43	5	2,39	0,39			
Woche 40	4	2,19	1,09	5	1,72	0,43			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	4	0,17	0,70	5	-0,67	0,24	1,05	0,00, 2,09	0,05
Interaktion								0,122 ²	
<i>Kriterium: Diabetes mellitus-Status</i>									
Diabetiker	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	19	2,12	0,41	35	2,39	0,53			
Woche 40	19	1,74	0,63	35	1,73	0,43			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	19	-0,39	0,43	35	-0,66	0,67	0,01	-0,28, 0,31	0,929
Nicht-Diabetiker	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	56	2,26	0,40	89	2,35	0,38			
Woche 40	56	1,76	0,51	89	1,60	0,45			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	56	-0,50	0,58	89	-0,76	0,55	0,19	0,03, 0,34	0,021
Interaktion								0,461	

Kriterium: Gebrauch kalziumbasierter Phosphatbinder während Studie MCI-196-E10									
Ja	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	60	2,21	0,39	109	2,37	0,40			
Woche 40	60	1,74	0,55	109	1,62	0,46			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	60	-0,48	0,54	109	-0,74	0,57	0,14	-0,02, 0,30	0,081
Nein	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	15	2,27	0,45	15	2,36	0,60			
Woche 40	15	1,81	0,52	15	1,71	0,35			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	15	-0,46	0,57	15	-0,64	0,70	0,15	-0,15, 0,45	0,314
Interaktion								0,609	
Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert der Originalstudie bis zum Ende von MCI-196-E10 (ITT2.7)									
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder									
Mit Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	17	2,22	0,13	28	2,34	0,20			
Woche 40	17	2,14	0,14	28	2,36	0,24			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	17	-0,08	0,15	28	0,02	0,20	-0,10	-0,21, 0,01	0,076
Ohne Kontraindikation	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	59	2,15	0,20	95	2,14	0,20			
Woche 40	59	2,15	0,19	95	2,19	0,21			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	59	0,00	0,21	95	0,04	0,20	-0,04	-0,10, 0,02	0,175
Interaktion								0,054 ²	
Kriterium: Alter									
< 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	P
Basiswert	56	2,17	0,21	76	2,20	0,22			
Woche 40	55	2,15	0,18	76	2,21	0,25			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	55	-0,01	0,22	76	0,01	0,21	-0,03	-0,10, 0,03	0,318

≥ 65 Jahre	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	21	2,18	0,11	47	2,17	0,20			
Woche 40	21	2,13	0,19	47	2,25	0,18			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	21	-0,04	0,16	47	0,08	0,17	-0,12	-0,20, -0,05	0,002
Interaktion								0,116 ²	
<i>Kriterium: Geschlecht</i>									
weiblich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	26	2,19	0,25	52	2,21	0,23			
Woche 40	26	2,15	0,20	52	2,23	0,24			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	26	-0,04	0,25	52	0,02	0,24	-0,05	-0,15, 0,05	0,291
männlich	n	MW	SD	n	MW	SD	ΔLSM	95 % KI	p
Basiswert	51	2,16	0,15	71	2,18	0,20			
Woche 40	50	2,15	0,17	71	2,22	0,22			
Veränderung Basiswert zu Woche 40	50	-0,01	0,17	71	0,05	0,16	-0,07	-0,12, -0,01	0,023
Interaktion								0,806	
Endpunkt: Anteil Responder zu Woche 40 (Serumphosphatspiegel ≤1,78 mmol/l; ITT2.7)									
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>									
	Responder/n (relativer Anteil)			Responder/n (relativer Anteil)			OR (95 % KI)		
Mit Kontraindikation	8/17 (47,1 %)			18/28 (64,3 %)			0,64 (0,12; 3,38)		
Ohne Kontraindikation	41/58 (70,7 %)			65/96 (67,7 %)			0,92 (0,43; 1,98)		
Interaktion								0,560	
<i>Kriterium: Alter</i>									
	Responder/n (relativer Anteil)			Responder/n (relativer Anteil)			OR (95 % KI)		
< 65 Jahre	32/54 (59,3 %)			47/77 (61,0 %)			0,86 (0,40; 1,84)		
≥ 65 Jahre	17/21 (81,0 %)			36/47 (76,6 %)			0,73 (0,17; 3,12)		
Interaktion								0,998	

<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	18/25 (72,0 %)	36/53 (67,9 %)	1,09 (0,34; 3,54)
Männlich	31/50 (62,0 %)	47/71 (66,2 %)	0,73 (0,32; 1,65)
Interaktion			0,466
Endpunkt: Anteil Responder zu Woche 40 (Serumphosphatspiegel $\leq 1,95$ mmol/l; ITT2.7)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	11/17 (64,7 %)	20/28 (71,4 %)	0,87 (0,17; 4,38)
Ohne Kontraindikation	44/58 (75,9 %)	76/96 (79,2 %)	0,75 (0,33; 1,74)
Interaktion			0,867
<i>Kriterium: Alter</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	37/54 (68,5 %)	55/77 (71,4 %)	0,83 (0,38; 1,85)
≥ 65 Jahre	18/21 (85,7 %)	41/47 (87,2 %)	0,64 (0,12; 3,53)
Interaktion			0,917
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Responder/n (relativer Anteil)	Responder/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	20/25 (80,0 %)	45/53 (84,9 %)	0,78 (0,20; 2,98)
Männlich	35/50 (70,0 %)	51/71 (71,8 %)	0,84 (0,36; 1,96)
Interaktion			0,871
Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse (SAF2.7)			
<i>Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation			
Kardiale SOC	4/17 (23,5 %)	5/28 (17,9 %)	2,67 (0,40; 17,78)
Vaskuläre SOC	8/17 (47,1 %)	16/28 (57,1 %)	0,67 (0,18; 2,44)
Nervöse SOC	3/17 (17,6 %)	1/28 (3,6 %)	12,47 (0,52; 301,07)

Ohne Kontraindikation			
Kardiale SOC	13/59 (22,0 %)	16/96 (16,7 %)	1,49 (0,64; 3,46)
Vaskuläre SOC	25/59 (42,4 %)	40/96 (41,7 %)	0,86 (0,42; 1,74)
Nervöse SOC	10/59 (16,9 %)	22/96 (22,9 %)	0,75 (0,32; 1,77)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,891
Vaskuläre SOC			0,937
Nervöse SOC			0,199 ²
<i>Kriterium: Alter</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre			
Kardiale SOC	10/55 (18,2 %)	9/77 (11,7 %)	1,74 (0,65; 4,66)
Vaskuläre SOC	25/55 (45,5 %)	33/77 (42,9 %)	0,97 (0,46; 2,05)
Nervöse SOC	12/55 (21,8 %)	12/77 (15,6 %)	1,62 (0,65; 4,03)
≥ 65 Jahre			
Kardiale SOC	7/21 (33,3 %)	12/47 (25,5 %)	1,51 (0,47; 4,90)
Vaskuläre SOC	8/21 (38,1 %)	23/47 (48,9 %)	0,66 (0,23; 1,91)
Nervöse SOC	1/21 (4,8 %)	11/47 (23,4 %)	0,18 (0,02; 1,54)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,942
Vaskuläre SOC			0,582
Nervöse SOC			0,079 ²
<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
weiblich			
Kardiale SOC	6/25 (24,0 %)	9/53 (17,0 %)	1,73 (0,49; 6,09)
Vaskuläre SOC	11/25 (44,0 %)	20/53 (37,7 %)	1,41 (0,49; 4,10)
Nervöse SOC	8/25 (32,0 %)	12/53 (22,6 %)	1,76 (0,58; 5,32)
männlich			
Kardiale SOC	11/51 (21,6 %)	12/71 (16,9 %)	1,52 (0,60; 3,89)
Vaskuläre SOC	22/51 (43,1 %)	36/71 (50,7 %)	0,65 (0,31; 1,40)
Nervöse SOC	5/51 (9,8 %)	11/71 (15,5 %)	0,60 (0,19; 1,88)
Interaktion			
Kardiale SOC			0,695
Vaskuläre SOC			0,057 ²
Nervöse SOC			0,803

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (SAF2.7)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	17/17 (100 %)	25/28 (89,3 %)	-
Ohne Kontraindikation	59/59 (100 %)	91/96 (94,8 %)	-
Interaktion			0,291
Kriterium: Alter			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	55/55 (100 %)	71/77 (92,2 %)	-
≥ 65 Jahre	21/21 (100 %)	45/47 (95,7 %)	-
Interaktion			0,110 ²
Kriterium: Geschlecht			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Weiblich	25/25 (100 %)	49/53 (92,5 %)	-
Männlich	51/51 (100 %)	67/71 (94,4 %)	-
Interaktion			0,952
Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAF2.7)			
Kriterium: Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
Mit Kontraindikation	4/17 (23,5 %)	7/28 (25,0 %)	0,80 (0,18; 3,56)
Ohne Kontraindikation	27/59 (45,8 %)	41/96 (42,7 %)	1,13 (0,57; 2,24)
Interaktion			0,682
Kriterium: Alter			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI)
< 65 Jahre	18/55 (32,7 %)	27/77 (35,1 %)	0,90 (0,43; 1,89)
≥ 65 Jahre	13/21 (61,9 %)	21/47 (44,7 %)	1,83 (0,63; 5,36)
Interaktion			0,532

<i>Kriterium: Geschlecht</i>			
	Ereignis/n (relativer Anteil)	Ereignis/n (relativer Anteil)	OR (95 % KI), p
weiblich	8/25 (32,0%)	17/53 (32,1%)	1,17 (0,40; 3,45)
männlich	23/51 (45,1 %)	31/71 (43,7 %)	1,16 (0,55; 2,46)
Interaktion			0,441
¹⁾ Beleg für eine Interaktion ²⁾ Hinweis auf eine Interaktion Angegeben sind die Ergebnisse der ITT-Analyse (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. der SAF-Analyse (Sicherheitsendpunkte), fehlende Werte wurden nach LOCF ersetzt. Die Populationen ITT2 und SAF2 beschreiben alle Probanden, die an Studie MCI-196-E10 teilgenommen haben, von Beginn der Originalstudie bis Ende der Extensionsstudie, die Populationen ITT2.7 und SAF2.7 nur die Probanden, die zuvor an Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten. Der Begriff „Basiswert“ steht in dieser Tabelle für den Basiswert der Originalstudie MCI-196-E07. Werte für Serumphosphatspiegel und Serumkalziumspiegel sind in mmol/l angegeben. Phosphatwerte, die im Studienbericht nicht als mmol/l berichtet sind, wurden anhand der Formel $\text{mmol/l} = 0,3229 \cdot \text{mg/dl}$ umgerechnet. Auf Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Mortalität“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ und „Symptomatische Hyperkalzämie“ wird verzichtet, da eine statistische Interpretation aufgrund der insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten als nicht sinnvoll erscheint. ITT – <i>intention to treat</i> , LOCF – <i>last observation carried forward</i> , n – Anzahl der Probanden (ITT- oder SAF-Population), MW – arithmetisches Mittel, SD – Standardabweichung, ΔLSM – Differenz der <i>least square means</i> , SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall, OR – <i>odds ratio</i> , SOC – <i>system organ class</i>			

Subgruppenanalyse kontraindizierter Probanden (Teilanwendungsgebiet AII)

Veränderung des Serumphosphatspiegels

Zwischen den kontraindizierten Probanden in Studie MCI-196-E07 zeigt sich ein leichter, aber nicht signifikanter Unterschied in der Veränderung des Serumphosphatspiegels zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid (ΔLSM : 0,20; 95 % KI: -0,01, 0,40; $p=0,057$) zu Woche 12 (LOCF). Betrachtet man die Veränderung des Serumphosphatspiegels in Studie MCI-196-E10, so zeigt sich, dass im Sevelamer-Arm nur eine geringe weitere Abnahme gegenüber dem Ende der Originalstudie bzw. dem Beginn der Extensionsstudie (ITT1.7) zu beobachten ist ($-0,02 \pm 0,55$ mmol/l). Gleichzeitig ist im Colestilan-Arm jedoch eine leichte Abnahme des Phosphatspiegels zu beobachten ($-0,05 \pm 0,89$). Es handelt sich hierbei nicht um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der Gesamtbetrachtung von Original- und Extensionsstudie (ITT2.7) zeigen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid einen vergleichbaren Effekt in der Verringerung des Serumphosphatspiegels (MW (Colestilan): -

0,63±0,60 mmol/l; MW (Sevelamerhydrochlorid): -0,75±0,69 mmol/l; Δ LSM: 0,24; 95 % KI: -0,10, 0,57; p=0,167).

Responder

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid zeigen vergleichbare Responderraten in Studie MCI-196-E07. 38,9 % bzw. 53,7 % der Probanden erreichen nach 12 Wochen (LOCF) einen Serumphosphatspiegel $\leq 1,78$ mmol/l. Dies entspricht einer OR von 0,41 (95 % KI: 0,14-1,18) und stellt damit keinen signifikanten Unterschied dar. Die Rate der Responder erhöht sich im Verlauf der Extensionsstudie in beiden Armen, sodass zu Woche 40 (LOCF, ITT1.7 bzw. 2.7) von Studie MCI-196-E10 47,1 % bzw. 64,3 % der kontraindizierten Probanden einen Serumphosphatspiegel von $\leq 1,78$ mmol/l – und damit einen nach K/DOQI klinisch-relevanten Zielwert [9] – erreichten. Zu diesem Zeitpunkt ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Veränderung des Serumphosphatspiegels kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionen festzustellen (OR: 0,64; 95 % KI: 0,12-3,38). Es bestätigt sich also erneut, dass Colestilan in der Langzeitbehandlung kontraindizierter Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels zu Sevelamerhydrochlorid zeigt.

Veränderung des Serumkalziumspiegels

Ähnlich wie in der Gesamtstudie ist auch in der Subgruppe der kontraindizierten Patienten eine leichte Abnahme des Serumkalziumspiegels zu Woche 12 (LOCF) in Studie MCI-196-E07 zu beobachten (MW: $-0,05 \pm 0,11$ mmol/l). Im gleichen Zeitraum verändert sich der Serumkalziumspiegel bei kontraindizierten Patienten im Sevelamer-Arm nur geringfügig (MW: $-0,01 \pm 0,12$ mmol/l). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant (Δ LSM: -0,04; 95 % KI: -0,10, 0,01, $p=0,095$). Über den gesamten Zeitraum von Original- und Extensionsstudie (ITT2.7) setzt sich der Trend fort, dass Colestilan zu einer Verringerung des Serumkalziumspiegels führt, während im Sevelamer-Arm der Serumkalziumspiegel zu Woche 40 (LOCF) von MCI-196-E10 nahezu gleich gegenüber dem Basiswert der Originalstudie ist. Der Unterschied der LS Means zwischen den Interventionen beträgt zu diesem Zeitpunkt -0,10, ist jedoch im Gegensatz zur Gesamtstudie in der Subgruppe der kontraindizierten Patienten nicht signifikant (95 % KI: -0,21; 0,01; $p=0,076$).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Insgesamt zeigte sich in der Subgruppe der kontraindizierten Probanden nur eine sehr geringe Anzahl AEs aus den Systemorganklassen (SOCs) der kardialen, vaskulären und nervösen SOC, sodass eine statistische Auswertung des Zusatznutzens gegenüber Sevelamerhydrochlorid nur eingeschränkt möglich ist. Weder im Verlauf der Originalstudie MCI-196-E07 (SAF1) noch im Verlauf der Extensionsstudie MCI-196-E10 (SAF1.7) bzw. in der übergreifenden Betrachtung beider Studien (SAF2.7) zeigt sich in einer der betrachteten SOC ein signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid.

Unerwünschte Ereignisse

Bei den kontraindizierten Probanden traten im Colestilan-Arm der Studie MCI-196-E07 mit einer Ereignisrate von 89,7 % vergleichsweise mehr AEs auf, als dies im Sevelamer-Arm

(73,8 %) der Fall war (OR: 3,98; 95 % KI: 1,07-14,89). Im Verlauf der Extensionsstudie wiederum trat in beiden Armen eine vergleichbare Anzahl AEs auf (Colestilan: 94,1 %; Sevelamerhydrochlorid: 89,3 %). Im Gegensatz zur Originalstudie stellt dies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen dar (OR: 3,36; 95 % KI: 0,28-39,74). Über den gesamten Zeitraum beider Studien betrachtet (SAF2.7) ereignete sich bei allen Probanden im Colestilan-Arm und bei 89,3 % der Probanden im Sevelamer-Arm ein unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Innerhalb der Subgruppe der kontraindizierten Probanden ereigneten sich im gesamten Verlauf beider Studien nur wenige SAEs; ein statistischer Vergleich war entsprechend nur eingeschränkt möglich. Die Anzahl der kontraindizierten Probanden in Studie MCI-196-E07 (SAF1), die ein SAE im Verlauf der Behandlungsphase aufwiesen, betrug im Sevelamer-Arm 14,3 % und im Colestilan-Arm 12,8 %. Dieses Verhältnis ändert sich nicht großartig im Verlauf der Extensionsstudie (Colestilan: 23,5 %; Sevelamer: 17,9 %) und auch über den gesamten Behandlungszeitraum beider Studien von 52 Wochen (SAF2.7) lässt sich kein wesentlicher Unterschied feststellen (Colestilan: 23,5 %; Sevelamer: 25,0 %). In keinem der beschriebenen Fälle ist der Unterschied zwischen den Therapiearmen als signifikant anzusehen. Dies entspricht auch den Beobachtungen der gesamten Studien, in denen ebenfalls kein Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in Bezug auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu beobachten war (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Im Vergleich der Therapieabbrüche zeigt sich bei den kontraindizierten Patienten im Verlauf von Studie MCI-196-E07 ein signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid (OR: 4,98; 95 % KI: 1,22-20,30). Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.10 und in Anhang 4-F beschrieben, ist für den Endpunkt der Therapieabbrüche aufgrund von AEs möglicherweise ein erhöhtes Verzerrungspotential anzunehmen und somit eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten oder Ungunsten von Colestilan nicht auszuschließen. Dafür spricht, dass in der Extensionsstudie MCI-196-E10 (SAF1.7) bei den kontraindizierten Probanden nur wenige Therapieabbrüche in beiden Therapiearmen verzeichnet wurden (5 Ereignisse für Colestilan und 3 Ereignisse für Sevelamerhydrochlorid), ein signifikanter Unterschied kann nicht festgestellt werden (OR: 3,25; 95 % KI: 0,58-18,13).

Effektmodifikatoren

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wird die Ähnlichkeit der Subgruppen durch den Vergleich der jeweiligen Effekte in den Subgruppen und mit Hilfe eines Interaktionstests überprüft. Hierbei wird der Methodik des IQWiG folgend ein signifikantes Ergebnis zu $\alpha=0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet, ein zu $\alpha=0,20$ signifikantes Ergebnis wiederum wird als Hinweis gewertet [7].

Im Großteil der dargestellten Endpunkte und Subgruppen zeigen sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen und damit auch kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Einige Endpunkte und Subgruppen zeigen wiederum einen p-Wert zwischen 0,05 und 0,20 und damit entsprechend der oben genannten Methodik einen Hinweis auf Effektmodifikation. In den meisten Fällen (vgl. Tabelle 4-51) treten die Unterschiede zwischen den Effekten jedoch nur in einer der drei Populationen auf, so dass hier davon auszugehen ist, dass keine tatsächliche Effektmodifikation vorliegt.

In mehreren weiteren Fällen wurden Hinweise auf Interaktionen beobachtet, die jedoch verworfen werden konnten, da es sich hierbei um gleichgerichtete Effekte in den Subpopulationen und gegenüber der Gesamtpopulation handelte (kein signifikanter Unterschied). Aus den gleichen Gründen ist auch der Beleg ($p=0,037$) für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht (SAF1, MCI-196-E07) für den Endpunkt "Kardiovaskuläre Ereignisse" zu verwerfen. Auch hier sind die Effekte in den Subgruppen als gleichgerichtet anzusehen (kein signifikanter Unterschied).

Tabelle 4-51: Hinweise auf Effektmodifikation in den Subgruppen

Population	Endpunkt	Subgruppe	p
Hinweise auf Effektmodifikation, die nur in einer der Populationen auftreten			
ITT1	Veränderung des Serumphosphatspiegels	Alter	0,153
		Serumphosphat-spiegel zum Basiswert	0,084
		Vorheriger Sevelamergebrauch	0,097
SAF1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Geschlecht	0,115
SAF1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Alter	0,157
ITT2.7	Veränderung des Serumkalziumspiegels	Alter	0,116
SAF2.7	Unerwünschte Ereignisse	Alter	0,110
Hinweise/Belege für Effektmodifikation mit gleichgerichtetem Effekt in den Subpopulationen und im Vergleich zur Gesamtpopulation			
SAF1.7	Kardiovaskuläre Ereignisse (nervöse SOC)	Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder	0,113
	Kardiovaskuläre Ereignisse (kardiale SOC)	Alter	0,128
	Kardiovaskuläre Ereignisse (nervöse SOC)	Alter	0,075
ITT2.7	Kardiovaskuläre Ereignisse (nervöse SOC)	Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder	0,199
	Kardiovaskuläre Ereignisse (nervöse SOC)	Alter	0,079
	Kardiovaskuläre Ereignisse (vaskuläre SOC)	Geschlecht	0,057
Die Benennung der Populationen entspricht der Nomenklatur wie sie auch weiter oben verwendet wurde. D. h. ITT1 bzw. SAF1 entstammen Studie MCI-196-E07, ITT1.7/SAF1.7 und ITT2.7/SAF2.7 entstammen Studie MCI-196-E10. Die mit 1.7 gekennzeichneten Populationen beschreiben hierbei den Verlauf der Extensionsstudie, während die mit 2.7 bezeichneten Populationen den gesamten Verlauf von Original- und Extensionsstudie beschreiben. ITT - <i>intention to treat</i> (Population); SAF - <i>safety</i> (Population); SOC - <i>system organ class</i>			

Darüber hinaus wurden in den Populationen ITT1 (MCI-196-E07) und ITT2.7 (MCI-196-E10) Hinweise auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt "Veränderung des

Serumphosphatspiegels" in der Subgruppe "Dialysetyp" beobachtet. Es ist jedoch unklar, ob es sich hierbei tatsächlich um eine Effektmodifikation handelt, oder ob es zu einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der sehr geringen Probandenzahlen in der Subgruppe der Patienten mit Peritonealdialyse gekommen ist.

Ebenfalls in der Subgruppe "Geschlecht" finden sich sowohl in der Population SAF1 (MCI-196-E07) als auch in der Population SAF1.7 (MCI-196-E10) Belege für eine Interaktion im Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse". Da es sich hier jedoch um gegengerichtete Effekte handelt (in SAF1 ist die OR in der männlichen Subgruppe größer (OR: 8,56), in SAF1.7 die OR in der weiblichen Subgruppe (OR: 6,17)) und in der übergreifenden Population SAF2.7 (MCI-196-E10) weder ein Beleg noch ein Hinweis für eine Interaktion vorliegen, ist davon auszugehen, dass auch hier keine tatsächliche Effektmodifikation stattfindet.

Schließlich zeigt sich in den Populationen ITT1.7 und ITT2.7 (beide MCI-196-E10) ein Beleg bzw. ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,010$ bzw. $p=0,054$) in der Subgruppe "Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder" für den Endpunkt "Veränderung des Serumkalziumspiegels". Hierbei handelt es sich um einen gleichgerichteten Effekt, wobei Colestilan in der Subgruppe der Probanden mit Kontraindikation vergleichsweise besser zu wirken scheint als in der Subgruppe der Probanden ohne Kontraindikation.

Insgesamt ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AII.

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.

Medizinischer Nutzen

In den in diesem Nutzendossier dargestellten und auch zur Zulassung eingereichten Studien zeigt sich, dass Colestilan effektiv in der Senkung des Serumphosphatspiegels ist. Colestilan zeigt hierbei eine statistisch signifikant bessere Reduktion bzw. Kontrolle des Serumphosphatspiegels gegenüber Placebo. Die absolute Verringerung des Serumphosphatspiegels, die durch Colestilan erreicht wurde, liegt in einer Größenordnung, die mit verringerter Mortalität assoziiert wird (vergleiche Abschnitt 4.5.4). Insbesondere die Langzeitstudien konnten zudem zeigen, dass durch Colestilan eine dauerhafte Senkung des

Serumphosphatspiegels auf Werte, die epidemiologisch als klinisch relevant bestimmt wurden (z. B. unter die von K/DOQI empfohlene Grenze von 1,78 mmol/l [9]), erreicht wird.

Der Einsatz von Colestilan führte in keiner Studie zu einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels, in manchen Studien wurde sogar eine Verringerung beobachtet. Das mit erhöhten Kalziumspiegeln verbundene erhöhte Mortalitätsrisiko wird somit verhindert bzw. sogar vermindert. Dies drückt sich auch darin aus, dass Colestilan ähnlich wie Placebo nicht zum Auftreten (symptomatischer) Hyperkalzämien führte.

Darüber hinaus wurde keine Steigerung der Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen beobachtet und auch die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo ist ähnlich.

Colestilan zeigt ein Sicherheitsprofil, wie es zu erwarten ist für ein Arzneimittel, das nicht absorbiert wird und im Gastrointestinaltrakt seine Wirkung entfaltet. Ähnlich wie Sevelamer oder Lanthan, die wie Colestilan den kalzium-, magnesium- und aluminiumfreien Phosphatbindern zuzurechnen ist, traten während der Verwendung von Colestilan überwiegend unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen auf [42]. Die am häufigsten aufgetretenen Ereignisse nach bevorzugtem Term waren hierbei Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Verdauungsstörungen und Obstipation. Insgesamt erweist sich Colestilan in den betrachteten Studien jedoch als sicher und gut verträglich.

Medizinischer Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Die Betrachtung des medizinischen Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AI erfolgte anhand der gepoolten Ergebnisse der Originalstudien MCI-196-A01 und -A03 sowie der dazugehörigen Extensionsstudien MCI-196-A02 und -A04.

- Mortalität:

Zur Endpunktkategorie „Mortalität“ wurden die Endpunkte „Gesamt mortalität“ sowie „Veränderung des Serumphosphatspiegels“ und „Veränderung des Serumkalziumspiegels“ als Surrogate für Mortalität erhoben.

In den Studien im Teilanwendungsgebiet AI (MCI-196-A01, -A02, -A03 und -A04) traten keine Todesfälle auf. Ein Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat im Endpunkt „Gesamt mortalität“ ist folglich nicht festzustellen.

Colestilan und Kalziumazetat zeigen weiterhin einen vergleichbaren Effekt in der Verringerung des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität). Zwar wird durch Kalziumazetat in den Originalstudien MCI-196-A01 und -A03 zunächst ein stärkerer Effekt in der Verringerung des Serumphosphatspiegels gegenüber Colestilan erreicht (Δ LSM: 0,32; 95 % KI: 0,11, 0,53; $p=0,003$), jedoch gilt es hierbei zu beachten, dass die

Therapie im Colestilan-Arm wie weiter oben im Detail beschrieben zunächst mit einer später als nicht wirksam identifizierten Dosierung (3 g) begonnen wurde. Entsprechend lässt sich auch am Ende der Extensionsstudien MCI-196-A02 und -A04 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionen mehr feststellen (Δ LSM: 0,16; 95 % KI: -0,10, 0,41; $p=0,232$). Numerisch gesehen erreicht Colestilan zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zum Basiswert der Originalstudie sogar eine stärkere Senkung des Phosphatspiegels als Kalziumazetat. Bestätigt werden die Ergebnisse der Veränderung des Serumphosphatspiegels durch die Betrachtung der Anzahl der Probanden, die in den Studien in Teilanwendungsgebiet AI die jeweiligen Responderkriterien²⁷ erfüllten. Sowohl im Colestilan-Arm als auch im Kalziumazetat-Arm erreichten am Ende der Extensionsstudie etwa 50 % der Probanden eine entsprechende Verringerung des Serumphosphatwertes (Verringerung ≥ 15 %: OR: 0,50; 95 % KI: 0,13-1,93; Verringerung $\geq 0,5$ mmol/l: OR: 0,42; 95 % KI: 0,10-1,78).

In der Betrachtung des Serumkalziumspiegels (als Surrogat für Mortalität) zeigte sich, dass Colestilan über den gesamten Zeitraum von Original- und Extensionsstudie zu keiner Veränderung des Wertes führte. Im Gegensatz dazu kam es in den entsprechenden Studienarmen mit Kalziumazetat im gleichen Zeitraum zu einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels, was aufgrund der kalziumhaltigen Natur dieses Phosphatbinders und der damit verbundenen Aufnahme freien Kalziums durch den Organismus (siehe Vergleich der Wirkmechanismen in Modul 2) nicht verwundert. Es handelte sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Monotherapien von Colestilan und Kalziumazetat (Δ LSM: -0,10; 95 % KI: -0,19, -0,01; $p=0,029$).

Zusammenfassend ist zwischen Colestilan und Kalziumazetat (in Teilanwendungsgebiet AI) kein Unterschied in der Gesamtmortalität und der Kontrolle des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) zu beobachten. In Bezug auf die Kontrolle des Serumkalziumspiegels (als Surrogat für Mortalität) besteht ein geringer Zusatznutzen zugunsten von Colestilan, das im Gegensatz zu Kalziumazetat nicht zu einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels führt.

- Morbidität:

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurden die Endpunkte „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“ erhoben. Diese Endpunkte waren sämtlich nicht *a priori* in den Studien definiert, sondern wurden *a posteriori* aus Systemorganklassen (SOC) bzw. bevorzugten Termen der unerwünschten Ereignisse bestimmt.

Bei den Endpunkten „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ und „Symptomatische Hyperkalzämie“ trat über alle Studien in Teilanwendungsgebiet AI

²⁷ Responder waren Probanden, die eine Verringerung des Serumphosphatspiegels von ≥ 15 % bzw. $\geq 0,5$ mmol/l gegenüber dem Basiswert der Originalstudie erreichten.

gesehen jeweils nur ein Ereignis auf. Folglich lässt sich anhand dieser beiden Endpunkte kein Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat feststellen.

Da es sich beim Endpunkt „Hyperkalzämische Krise“ genaugenommen um die Steigerung des Endpunktes „Symptomatische Hyperkalzämie“ handelt und bereits dort kein Vergleich zwischen Kalziumazetat und Colestilan vorgenommen werden konnte, wurde auf einen Vergleich anhand dieses Endpunktes verzichtet.

Im Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ traten sowohl im Kalziumazetat- als auch im Colestilan-Arm eine vergleichbare Anzahl AEs in den kardialen (OR: 1,33; 95 % KI: 0,43-4,13), den vaskulären (OR: 1,23; 95 % KI: 0,44-3,41) und den nervösen (OR: 0,60; 95 % KI: 0,22-1,66) SOCs auf. Folglich lässt sich auch hier kein Unterschied zwischen den beiden Interventionen feststellen.

In der Endpunktkategorie „Morbidity“ zeigt sich demzufolge in keiner der betrachteten Endpunkte ein Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat.

- Lebensqualität:

Es wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

- Nebenwirkungen:

In der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ wurden die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ betrachtet.

Unerwünschte Ereignisse traten in Teilanwendungsgebiet AI in den Originalstudien bei 86,7 % der Probanden im Colestilan-Arm und bei 91,3 % der Probanden im Kalziumazetat-Arm auf. Der Hauptanteil der unerwünschten Ereignisse trat in beiden Therapiearmen in der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen auf (Colestilan: 64,4 %; Kalziumazetat: 39,1 %). Ähnlich verhielt es sich auch in den Extensionsstudien, in denen bei 100 % der Probanden im Colestilan-Arm und bei 90,0 % der Probanden im Kalziumazetat-Arm ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Auch hier war der größte Teil der unerwünschten Ereignisse der Systemorganklasse der gastrointestinalen Störungen zuzurechnen. Über den gesamten Zeitraum von Original- und Extensionsstudie betrachtet, traten bei 95,3 % der Probanden im Colestilan-Arm und bei 91,3 % im Kalziumazetat-Arm mindestens ein AE auf. Dies entspricht einem statistisch nicht signifikanten Unterschied in den Odds unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Interventionen (OR: 0,57; 95 % KI: 0,09-3,66).

Der Anteil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse betrug über den gesamten Zeitraum der gepoolten Originalstudien und der Extensionstudien betrachtet 42,2 % für Colestilan und 37,0 % für Kalziumazetat. Dies stellt einen nicht signifikanten Unterschied dar (OR: 1,11; 95 % KI: 0,47-2,04).

Der Anteil der Probanden, die die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse nach der Anwendung von Colestilan abbrachen, war sowohl in den Originalstudien als auch in den Extensionsstudien im Vergleich zu Kalziumazetat leicht erhöht. Es ergab sich eine OR von 3,87 (95 % KI: 1,26-11,92), d. h. ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Eine Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes zu Ungunsten von Colestilan ist jedoch nicht auszuschließen.

Insgesamt gesehen lässt sich somit auch in der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ kein Unterschied zwischen Colestilan und Kalziumazetat feststellen.

Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Der medizinische Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid wird anhand der Originalstudie MCI-196-E07 und der dazugehörigen Extensionsstudie MCI-196-E10 dargelegt. Studie MCI-196-E10 setzt sich jedoch aus Probanden zusammen, die zuvor sowohl an Studie MCI-196-E07 als auch an der placebokontrollierten Studie MCI-196-E08 teilgenommen hatten. Um einen durchgängigen Vergleich mit Sevelamerhydrochlorid zu ermöglichen, werden daher in Studie MCI-196-E10 nur diejenigen Probanden betrachtet, die zuvor an der direktvergleichenden Studie MCI-196-E07 teilgenommen hatten (Populationen ITT1.7/2.7 bzw. SAF1.7/2.7).

Gemäß den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan werden zur Bestimmung des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet AII nur diejenigen Probanden betrachtet, die für kalziumbasierte Phosphatbinder kontraindiziert sind. Die in Modul 3 hergeleitete Obergrenze der Prävalenzverteilung wird hierbei durch die Gesamtstudie repräsentiert, die Untergrenze durch die Subgruppe der kontraindizierten Patienten (*Subgroup 1*, vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

- Mortalität:

Zur Endpunktkategorie „Mortalität“ wurden die Endpunkte „Gesamtmortalität“ sowie „Veränderung des Serumphosphatspiegels“ und „Veränderung des Serumkalziumspiegels“ als Surrogate für Mortalität erhoben. Auf eine Subgruppenanalyse des Endpunktes „Gesamtmortalität“ wurde jedoch verzichtet, da aufgrund der niedrigen Ereignisraten in der Gesamtstudie eine statistisch sinnvolle Auswertung in den Subgruppen nicht möglich wäre.

Sowohl in der Originalstudie MCI-196-E07 als auch in der dazugehörigen Extensionsstudie MCI-196-E10 traten nur sehr wenige Todesfälle auf. Die Rate der Todesfälle war zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in beiden Studien vergleichbar (MCI-196-E07: 1,2 bzw. 0,6 %; MCI-196-E10 (SAF1.7): 9,2 bzw. 3,2 %). Auf eine weitergehende statistische Auswertung wurde aufgrund der niedrigen Ereignisraten verzichtet.

In der Verringerung des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) zeigen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid eine vergleichbare Wirksamkeit. Zwar ist sowohl

in Studie MCI-196-E07 ein signifikanter Unterschied zwischen beiden zu beobachten (Δ LSM: 0,29; 90 % KI²⁸: 0,21, 0,38; $p < 0,001$), und auch der Unterschied über den gesamten Behandlungszeitraum von Original- und Extensionsstudie (ITT2.7) war signifikant (Δ LSM: 0,16; 95 % KI: 0,02, 0,30; $p = 0,026$). Jedoch gilt hier zu bedenken, dass die Behandlung mit Colestilan in der Dosistitrationsphase der Originalstudie mit einer möglicherweise suboptimalen Dosierung von 6 g begonnen wurde, während die Probanden im Sevelamer-Arm mit einer individuell nach Fachinformation optimierten Dosierung starteten (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

In der Analyse der Subgruppen der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze zeigen sich analoge Ergebnisse zu den jeweiligen Gesamtstudien (MCI-196-E07: Δ LSM: 0,20; 95 % KI: -0,01, 0,40; $p = 0,057$; MCI-196-E10 (ITT2.7): Δ LSM: 0,24; 95 % KI: -0,10, 0,57; $p = 0,167$), jedoch sind hier die Unterschiede jeweils nicht signifikant.

Bestätigt werden die Ergebnisse durch die Analyse des Anteils der Probanden, die zu Woche 12 (LOCF) in Studie MCI-196-E07 bzw. zu Woche 40 (LOCF) in Studie MCI-196-E10 (ITT2.7) einen Serumphosphatspiegel $\leq 1,78$ mmol/l erreichten und damit das Responderkriterium erfüllten. Auch hier zeigt sich am Ende der Originalstudie ein leichter Vorteil für Sevelamerhydrochlorid (OR: 0,29; 95 % KI: 0,17-0,47; $p < 0,001$), der sich jedoch bis zum Ende der Extensionsstudie nivelliert (OR: 0,86; 95 % KI: 0,44-1,66).

Innerhalb der Subgruppe der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze ist kein grundsätzlicher Unterschied zu den Ergebnissen der Gesamtstudie zu erkennen, mit der Ausnahme, dass die Odds der Responder bereits in Studie MCI-196-E07 nicht signifikant unterschiedlich waren (MCI-196-E07: OR: 0,41; 95 % KI: 0,14-1,18; MCI-196-E10 (SAF2.7): OR: 0,64; 95 % KI: 0,12-3,38).

Colestilan zeigt folglich auch in der Betrachtung der Responder eine mit Sevelamerhydrochlorid vergleichbare Wirksamkeit in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Patienten, die für kalziumbasierte Phosphatbinder kontraindiziert sind.

In der Kontrolle des Serumkalziumspiegels (als Surrogat für Mortalität) wurden Hinweise auf einen leichten Vorteil von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid gefunden. So kam es im Sevelamer-Arm der Studie MCI-196-E07 zu einem leichten Anstieg des Serumkalziumspiegels, während gleichzeitig im Colestilan-Arm eine Abnahme um 0,04 mmol/l zu beobachten war. Hierbei handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied (Δ LSM: -0,06; 95 % KI: -0,09, -0,03; $p < 0,001$). Dieser Unterschied wurde auch im Verlauf der Extensionsstudie gehalten, so dass über den gesamten Zeitraum von Original- und Extensionsstudie gesehen ein ebenfalls statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Interventionen besteht (Δ LSM: -0,06; 95 % KI: -0,11, -0,01; $p = 0,015$).

²⁸ In Studie MCI-196-E07 wurde in der offenen Dosistitrationsphase ein Nicht-Unterlegenheitstest zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid durchgeführt. Daher wurde hier das 90 % Konfidenzintervall bestimmt.

Der gleiche Trend lässt sich auch in der Subgruppe der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze beobachten, in der numerisch gesehen Colestilan sowohl am Ende der Studie MCI-196-E07 als auch am Ende der dazugehörigen Extensionsstudie MCI-196-E10 zu einem niedrigeren Serumkalziumspiegel führte. In beiden Fällen handelte es sich um keinen statistisch signifikanten Unterschied (MCI-196-E07: Δ LSM: -0,04; 95 % KI: -0,10, 0,01; $p=0,095$; MCI-196-E10 (ITT2.7): Δ LSM: -0,10; 95 % KI: -0,21, 0,01; $p=0,076$).

In der Betrachtung der Gesamtmortalität und der Veränderung des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) lässt sich insgesamt kein Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid bei für kalziumbasierte Phosphatbinder kontraindizierten Patienten beobachten. Lediglich in der Veränderung des Serumkalziumspiegels (als Surrogat für Mortalität) zeigt sich ein leichter Vorteil von Colestilan, das zu einem tendenziell niedrigeren Serumspiegel führt als Sevelamerhydrochlorid.

- Morbidität:

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurden die Endpunkte „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“ erhoben. Diese Endpunkte waren sämtlich nicht *a priori* in den Studien definiert, sondern wurden *a posteriori* aus Systemorganklassen (SOC) bzw. bevorzugten Termen der unerwünschten Ereignisse bestimmt.

Bei den Endpunkten „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ und „Symptomatische Hyperkalzämie“ trat über alle Studien in Teilanwendungsgebiet AII gesehen jeweils nur eine sehr geringe und in beiden Therapiearmen vergleichbare Anzahl von Ereignissen der entsprechenden bevorzugten Terme auf. Folglich wurde auf eine weitergehende statistische Analyse, insbesondere eine Subgruppenanalyse der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze, verzichtet. Ein Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid lässt sich anhand dieser beiden Endpunkte nicht feststellen.

Da es sich beim Endpunkt „Hyperkalzämische Krise“ genaugenommen um die Steigerung des Endpunktes „Symptomatische Hyperkalzämie“ handelt und bereits dort kein Vergleich zwischen Sevelamerhydrochlorid und Colestilan vorgenommen werden konnte, wurde auf einen Vergleich anhand dieses Endpunktes verzichtet.

In Bezug auf den Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls kein Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Über den Gesamtzeitraum beider Studien (SAF2.7) ergaben sich folgende OR:

- Kardiale SOC: OR: 1,58; 95 % KI: 0,75-3,32
- Vaskuläre SOC: OR: 0,83; 95 % KI: 0,45-1,52
- Nervöse SOC: OR: 0,98; 95 % KI: 0,45-2,12

Weder in der gesamten Originalstudie noch in den Subgruppen kontraindizierter Patienten gemäß der Untergrenze ergaben sich hiervon abweichende Ergebnisse.

In der Endpunktkategorie „Morbidity“ lässt sich zusammenfassend kein Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid feststellen.

- Lebensqualität:

Es wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

- Nebenwirkungen:

In der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ wurden die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ betrachtet.

Sowohl in Studie MCI-196-E07 als auch in Studie MCI-196-E10 (SAF1.7) trat eine vergleichbare Anzahl unerwünschter Ereignisse bei beiden Interventionen auf. Der größte Anteil AEs trat in beiden Studien – wie für Arzneimittel mit dem Wirkmechanismus von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid zu erwarten – in der SOC der gastrointestinalen Störungen auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht in beiden Studien zwischen den Interventionen nicht (MCI-196-E07: OR: 1,55; 95 % KI: 0,89-2,73; MCI-196-E10 (SAF1.7): OR: 3,31; 95 % KI: 0,90-12,09). Eine Berechnung von OR und 95 % KI für die Population SAF2.7 ist aufgrund der 100 %igen Ereignisrate im Colestilan-Arm nicht sinnvoll, jedoch ist der Anteil der Probanden mit AE im Sevelamer-Arm als vergleichbar einzuschätzen (93,5 %).

In der Subgruppe der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze in Studie MCI-196-E07 ist der Anteil der unerwünschten Ereignisse im Colestilan-Arm im Vergleich zum Sevelamer-Arm erhöht (OR: 3,98; 95 % KI: 1,07-14,89), dies spiegelt sich auch in der Analyse des gesamten Studienzeitraums von Original- und Extensionsstudie (SAF2.7) wider (100 % der Probanden mit AEs gegenüber 89,3 %). Nur über die Extensionsstudie betrachtet (SAF1.7) besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen (OR: 3,36; 95 % KI: 0,28-39,74).

Während der Behandlung mit Colestilan bzw. Sevelamerhydrochlorid trat eine vergleichbare Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Studie MCI-196-E07 (16,0 bzw. 14,8 %) und in Studie MCI-196-E10 (SAF1.7; 38,2 bzw. 33,1 %) auf. Über den gesamten Zeitraum beider Studien (SAF2.7) gesehen, handelt es sich um einen nicht signifikanten Unterschied (OR: 1,13; 95 % KI: 0,62-2,07).

Es zeigen sich in der Subgruppenanalyse der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze keine davon abweichenden Ergebnisse. Hier ergeben sich OR von 1,08 (MCI-196-E07; 95 % KI: 0,28-4,12) bzw. 0,80 (MCI-196-E10 (SAF2.7); 95 % KI: 0,18-3,56).

Beim Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ist ein Unterschied zwischen den Interventionen festzustellen. Sowohl in der Originalstudie MCI-196-E07 als auch in der Extensionsstudie MCI-196-E10 (SAF1.7) trat eine erhöhte Rate an Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm auf, die resultierenden OR waren 3,50 (95 % KI: 1,73-7,08) bzw. 2,54 (95 % KI: 1,08-5,93). Jedoch ist aufgrund der grundsätzlich subjektiven Natur dieses Endpunktes eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten von Colestilan nicht vollständig auszuschließen.

Die Analyse der Subgruppen der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze ergab ein analoges Ergebnis, jedoch mit dem Unterschied, dass Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in diesem Endpunkt in der Extensionsstudie nicht signifikant verschieden waren (MCI-196-E07: OR: 4,98; 95 % KI: 1,22-20,30; MCI-196-E10 (SAF1.7): OR: 3,25; 95 % KI: 0,58-18,13).

Insgesamt ist in der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ nur in den Therapieabbrüchen ein Unterschied zwischen beiden Interventionen festzustellen, wobei aufgrund der subjektiven Natur dieses Endpunktes eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegen kann. In Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unterscheiden sich Colestilan und Sevelamerhydrochlorid nicht, innerhalb der unerwünschten Ereignisse lediglich in der Subgruppe der kontraindizierten Patienten gemäß der Untergrenze in der Originalstudie MCI-196-E07.

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt

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.

Entfällt

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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt

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 4-56: 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)
<Studie 1>	

Entfällt

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 die übliche 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.*
- Entfällt

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 4.3.1.3.1.2.

Entfällt

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt

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-G. 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-G

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Entfällt

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 0.

Entfällt

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

Entfällt

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Entfällt

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.

Entfällt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Entfällt

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.

Entfällt

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.

Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen in den beiden Teilanwendungsgebieten AI (Ohne Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder) und AII (Mit Kontraindikation für kalziumbasierte Phosphatbinder) basieren auf der Auswertung von vier Studien im direkten Vergleich mit Kalziumazetat bzw. zwei Studien im Vergleich mit Sevelamerhydrochlorid. Die Studien entsprechen dem höchsten Evidenzgrad in der Evidenzklassifizierung des IQWiG [7], da es sich hierbei um randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) handelt.

Bei den Studien in Teilanwendungsgebiet AI handelt es sich um zwei Phase II-Studien mit angeschlossenen Extensionsstudien, deren Studienpopulation in komplementärer Weise die gesamte Studienpopulation in der Indikation von Colestilan abdecken – in MCI-196-A01/-A02 wurden Patienten mit Diabetes mellitus ausgeschlossen, in MCI-196-A03/-A04 wurden keine Patienten ohne Diabetes mellitus eingeschlossen – und daher zusammengefasst ausgewertet und betrachtet wurden. In ähnlicher Weise erfolgte ebenfalls die Betrachtung der Zielpopulation in diesem Teilanwendungsgebiet von Anfang der Originalstudie bis zum Ende der Extensionsstudie.

Die beiden Studien in Teilanwendungsgebiet AII stellen ebenfalls eine Kombination von Original- und zugehöriger Extensionsstudie dar, deren Ergebnisse über den Gesamtzeitraum beider Studien betrachtet wurde.

Für die Studien im direkten Vergleich ist das Verzerrungspotential auf Studienebene grundsätzlich als niedrig anzunehmen. Zwar wäre aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung der Ergebnisse grundsätzlich möglich, jedoch ist das Potential hierzu aufgrund der durchweg als objektiv anzunehmenden Endpunkte weiterhin als niedrig zu bewerten.

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, ebenso eigneten sich die Studien auch nicht für eine Meta-Analyse. Entsprechend waren innerhalb des Studienpools keine Sensitivitätsanalysen möglich bzw. nötig. Im Rahmen der einzelnen Studien durchgeführte Sensitivitätsanalysen sind in der Beschreibung der Ergebnisse dargestellt, führten jedoch in keinem Fall zu einer grundlegenden Veränderung in der Interpretation der Ergebnisse.

Zusammenfassend besitzen die vorgelegten RCTs eine gute Studienqualität.

Die Untersuchung des Zusatznutzens wurde anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Veränderung des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität)
 - Anteil Responder (Serumphosphatspiegel)
 - Veränderung des Serumkalziumspiegels (als Surrogat für Mortalität)
- Morbidität
 - Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen
 - Symptomatische Hyperkalzämie
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Mit Ausnahme des Serumphosphatspiegels und des Serumkalziumspiegels handelt es sich hierbei ausnahmslos um vom G-BA im Beratungsgespräch zu Colestilan bestätigte bzw. vorgegebene patientenrelevante Endpunkte [5]. Die Veränderung des Serumphosphatspiegels und des Serumkalziumspiegels wurden vom G-BA als Surrogatendpunkte gewertet, ihre Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte sollte nachgewiesen werden. Der Nachweis der Validität beider genannten Endpunkten als Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität wird in Abschnitt 4.5.4 dieses Dokuments geführt.

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. 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.

Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Colestilan vom 22.10.2012 [5] wurden durch den G-BA „kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder, einzeln oder in Kombination“ als zVT für Colestilan festgelegt, sofern diese nicht laut Fachinformation kontraindiziert sind.

In der Begründung zur Bestimmung der Vergleichstherapie führt der G-BA jedoch auch aus:

„Durch den Beschluss des G-BA bezüglich Aufnahme der nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die Anlage I (so genannte OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie werden diese als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß §34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bestimmt.“ [5]

Diese Aussage folgt § 12 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die aussagt, dass „die Verordnung [nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel] ausnahmsweise zulässig ist, wenn die Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankung als Therapiestandard gelten“ [44]. § 12 Abs. 11 führt weitergehend aus, dass in solchen Fällen, in denen die Verordnung eines nicht-verschreibungspflichtigen Medikamentes medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikamentes unwirtschaftlich sein kann. Als Konsequenz hieraus ergibt sich, dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig anzusehen ist. Folglich kann ein Zusatznutzen von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI nicht beansprucht werden, eine detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen erfolgt daher nicht.

Unabhängig davon wurden aus Transparenzgründen die Ergebnisse im Vergleich zu Kalziumazetat dennoch dargestellt und zusammengefasst.

Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

In der folgenden Tabelle 4-61 sind in einer Übersicht die statistischen Analysen zum Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in Teilanwendungsgebiet AII dargestellt.

Tabelle 4-61: Übersicht über die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen in Teilanwendungsgebiet AII

Studie/Subgruppe	ΔLSM	95 % KI	p
Veränderung des Serumphosphatspiegels			
MCI-196-E07	0,29	0,21; 0,38 ¹	<0,001
Subgruppe	0,20	-0,01; 0,40	0,057
MCI-196-E10	0,16	0,02; 0,30	0,026
Subgruppe	0,24	-0,10; 0,57	0,167
Veränderung des Serumkalziumspiegels			
MCI-196-E07	-0,06	-0,09; -0,03	<0,001
Subgruppe	-0,04	-0,10; 0,01	0,095
MCI-196-E10	-0,06	-0,11; -0,01	0,015
Subgruppe	-0,10	-0,21; 0,01	0,076
Studie/Subgruppe	OR	95 % KI	
Responder (Serumphosphat ≤1,78 mmol/l)			
MCI-196-E07	0,29	0,17; 0,47	
Subgruppe	0,41	0,14; 1,18	
MCI-196-E10	0,82	0,40; 1,67	
Subgruppe	0,64	0,12; 3,38	

Kardiovaskuläre Ereignisse		
MCI-196-E07		
Kardiale SOC	0,61	0,27; 1,39
Vaskuläre SOC	0,77	0,38; 1,53
Nervöse SOC	1,15	0,50; 2,66
Subgruppe		
Kardiale SOC	0,25	0,02; 2,54
Vaskuläre SOC	0,71	0,20; 2,53
Nervöse SOC	1,71	0,20; 14,91
MCI-196-E10		
Kardiale SOC	1,58	0,75; 3,32
Vaskuläre SOC	0,83	0,45; 1,52
Nervöse SOC	0,98	0,45; 2,12
Subgruppe		
Kardiale SOC	2,67	0,40; 17,78
Vaskuläre SOC	0,67	0,18; 2,44
Nervöse SOC	12,47	0,52; 301,07
Unerwünschte Ereignisse		
MCI-196-E07	1,55	0,89; 2,73
Subgruppe	3,98	1,07; 14,89
MCI-196-E10	- ²	- ²
Subgruppe	- ²	- ²
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
MCI-196-E07	1,11	0,61; 2,04
Subgruppe	1,08	0,28; 4,12
MCI-196-E10	1,13	0,62; 2,07
Subgruppe	0,80	0,18; 3,56

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse		
MCI-196-E07	3,50	1,73; 7,08
Subgruppe	4,98	1,22; 20,30
MCI-196-E10 ³	2,54	1,08; 5,93
Subgruppe	3,25	0,58; 18,13
¹) abweichend 90 % KI ²) OR/KI konnten nicht sinnvoll bestimmt werden. ³) abweichend SAF1.7 Für Studie MCI-196-E10 sind nur die Ergebnisse der Populationen ITT2.7 bzw. SAF2.7 dargestellt, d. h. über den gesamten Zeitraum von Original- und Extensionsstudie. Beide Populationen beschreiben den Anteil der Probanden in der Studie, die zuvor auch an MCI-196-E07 teilgenommen hatten. „Subgruppe“ bezeichnet die kontraindizierten Patienten gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 definierten Untergrenze; die dort definierte Obergrenze ist durch die Gesamtstudie repräsentiert. Die Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“ sind aufgrund der sehr niedrigen Ereignisraten hier nicht erneut dargestellt. ΔLSM – Differenz der LS Means, KI – Konfidenzintervall, OR – Odds Ratio, SOC – Systemorganklasse		

In Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) ist ein medizinischer Zusatznutzen von Colestilan gegenüber der zVT Sevelamerhydrochlorid nicht belegbar.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid sind vergleichbar in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) und zeigen in den dargestellten Studien keinen Unterschied bzgl. der Gesamtmortalität. Zwar führt der Einsatz von Colestilan zu einem niedrigeren Serumkalziumspiegel (als Surrogat für Mortalität) als Sevelamerhydrochlorid, jedoch ist der Unterschied nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

In allen Endpunkten der Endpunktkategorie „Morbidity“ („Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“) sind die beiden Interventionen ebenfalls vergleichbar. Somit ist kein Zusatznutzen in dieser Endpunktkategorie belegbar.

Auch in den Nebenwirkungen präsentieren sich Colestilan und Sevelamerhydrochlorid als vergleichbar. Zwar kam es in beiden präsentierten Studien zu einer höheren Anzahl von Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm als im Sevelamer-Arm, jedoch kann hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, u.a. auch aufgrund der Tatsache, dass viele Probanden vor der Studie bereits Sevelamer erhalten hatten und sich entsprechende Unverträglichkeiten gegenüber diesem Wirkstoff bereits vor Beginn der Studie gezeigt hätten.

Ein Zusatznutzen für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid aufgrund geringerer Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht belegbar.

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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilanwendungsgebiet AI)	Zusatznutzen kann nicht beansprucht werden ²⁹
Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilanwendungsgebiet AII)	Kein Zusatznutzen belegbar

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen

²⁹ Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher kann ein Zusatznutzen nicht beansprucht werden.

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Nicht zutreffend

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 2005³⁰, Molenberghs 2010³¹). 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 2006³²) 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 2006³³) soll

³⁰ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³¹ 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.

³² Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³³ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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.

Im vorliegenden Nutzendossier wird Nutzen und Zusatznutzen von Colestilan anhand der Veränderungen des Serumphosphat- und des Serumkalziumspiegels als Surrogate für den Endpunkt Mortalität dargelegt. Formale Validierungsstudien existieren für diese Endpunkte nicht, jedoch gilt der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der jeweiligen Spiegel und einer erhöhten Mortalitätsrate in der Indikation von Colestilan in der medizinischen Fachwelt als etabliert [9, 10] und wurde zudem in zahlreichen Studien hinreichend belegt.

Wie die in Tabelle 4-64 aufgeführten Ergebnisse dieser Studien darlegen, besteht ein robuster und gleichgerichteter Zusammenhang zwischen einem erhöhten relativen Mortalitätsrisiko und dem Serumphosphatspiegel. Die Studie von Tentori und Kollegen kann darüber hinaus nachweisen, dass eine Erhöhung des Serumphosphatspiegels über den Normalbereich hinaus zu einer Erhöhung des relativen Risikos für kardiovaskuläre Mortalität besteht.

Die in Tabelle 4-65 dargestellten Ergebnisse verschiedener Studien zeigen einen ähnlichen Zusammenhang für erhöhte Serumkalziumspiegel, jedoch mit insgesamt etwas niedrigerer Aussagesicherheit als für den Zusammenhang zwischen Serumphosphatspiegel und Mortalität bzw. kardiovaskulärer Mortalität.

Die in den entsprechenden Tabellen genannten Quellen ergaben sich hierbei vornehmlich aus der Auswertung der K/DOQI- und der KDIGO-Leitlinien [9, 10].

Tabelle 4-64: Zusammenhang zwischen Mortalität und Serumphosphatspiegel

Studie	Wert	Wertebereich							
Tentori 2008 [45]	Phosphat [mg/dl]		3,6 – 5,0		5,1 – 6,0		6,1 – 7,0		> 7,0
	HR (Mort.)		Ref.		1,02 (0,94-1,94)		1,18* (1,08-1,28)		1,43** (1,32-1,56)
	HR (kardio. Mort)		Ref.		1,25* (1,09-1,44)		1,61** (1,40-1,85)		1,81** (1,57-2,09)
Kimata 2007 [46]	Phosphat [mg/dl]		4,5 < 5,5		5,5 < 6,5		≥ 6,5		
	RR (Mort.)		Ref.		1,05		1,33*		
Kalantar-Zadeh 2006 [47]	Phosphat [mg/dl]							> 6	
	HR (Mort.)							„starker Prädiktor“	
Young 2005 [48]	Phosphat [mg/dl]		4,5 – 5,0	5,0 – 5,5	5,5 – 6,0	6,0 – 6,5	6,5 – 7,0	> 7,0	
	RR (Mort.)		Ref.	1,12	1,06	1,15	1,28**	1,35†	
Rodriguez- Benot 2005 [49]	Phosphat [mg/dl]		3,0 – 5,0		5,01 – 6,5			> 6,5	
	RR (Mort.)		Ref.		1,94 (1,17-3,19)			2,02 (1,10-3,73)	

Kestenbaum 2005 [50] ¹	Phosphat [mg/dl]	2,5-2,99	3,0-3,49	3,5-3,99	4,0-4,49	4,5-4,99	≥5,0	
	HR (Mort.)	Ref.	1,15 (0,95- 1,39)	1,32 (1,09- 1,61)	1,34 (1,05- 1,71)	1,83 (1,33- 2,51)	1,90 (1,30- 2,79)	
Block 2004 [51]	Phosphat [mg/dl]		4,0 – 5,0		5,0 – 5,5	5,5 – 6,0	„Höherer Phosphatwert“	> 11,0
	RR (Mort.)		Ref.		1,10 (1,02- 1,17)	1,25 (1,18- 1,33)	„höheres relatives Risiko“	2,47 (1,90-3,19)
Ganesh 2001 [52]	Phosphat [mg/dl]	2,4 – 6,5					> 6,5	
	RR (Mort.)	Ref.					1,21	
Block 1998 [53]	Phosphat [mg/dl]		4,5 – 5,5		5,6 – 6,5	6,6 – 7,8	7,9 – 16,9	
	RR (Mort.)		Ref.		1,02	1,18*	1,39†	
Lowrie 1990 [54]	Phosphat [mg/dl]		5 – 7			7 – 9	9 – 11	
	RR (Mort.)		Ref.			„erhöht“	„erhöht“†	

¹) Diese Studie untersucht die Auswirkungen eines erhöhten Serumphosphatspiegels bei Patienten in den CKD Stadien 3-5 und ist nicht auf Dialysepatienten beschränkt.

Die in Klammern angegebenen Werte beschreiben das 95 %-Konfidenzintervall. Sofern keine Angaben zu Konfidenzintervallen oder Signifikanz in der Studie gemacht wurden, werden diese hier auch nicht berichtet.

*p < 0,05; **p < 0,01, ***p <0,001, †p < 0,0001

HR – Hazard Ratio; RR – Relatives Risiko, Ref. – Referenz, Mort. – Mortalität, kardio. Mort. – kardiovaskuläre Mortalität

Tabelle 4-65: Zusammenhang zwischen Mortalität und Serumkalziumspiegel

Studie	Wert	Wertebereich						
Tentori 2008 [45]	Kalzium [mg/dl]	8,6 - 10,0			> 10,0			
	HR (Mort.)	Ref.			1,16** (1,08-1,25)			
	HR (kardio. Mort)	Ref.			1,24* (1,10-1,41)			
Kimata 2007 [46]	Kalzium [mg/dl]	8,4 - 9,0	> 9,0 - 9,5	> 9,5 ≤ 10,4		> 10,4		
	RR (Mort.)	Ref.	0,98	1,12		1,53*		
Kalantar-Zadeh 2006 [47]	Kalzium [mg/dl]	> 8,5						
	HR (Mort.)	„starker Prädiktor“						
Young 2005 [48]	Kalzium [mg/dl]		9,0 - 9,5	9,5 - 9,9	9,9 - 10,4	10,4 - 10,9	10,9 - 11,4	> 11,4
	RR (Mort.)		Ref.	1,03	1,11	1,14	1,18	1,22*
Block 2004 [51]	Kalzium [mg/dl]		9,0 - 9,5	„höherer Kalziumwert“				
	RR (Mort.)		Ref.	„höheres relatives Risiko“				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Block 1998 [53]	Kalzium [mg/dl]		9,2 - 9,5	9,6 - 10,1	10,2 - 17,5				
	RR (Mort.)		Ref.	0,95	0,91				
Lowrie 1990 [54]	Kalzium [mg/dl]		9 - 10		10 - 12				> 12
	RR (Mort.)		Ref.		„gleich“				„erhöht“*
Die in Klammern angegebenen Werte beschreiben das 95 %-Konfidenzintervall. Sofern keine Angaben zu Konfidenzintervallen oder Signifikanz in der Studie gemacht wurden, werden diese hier auch nicht berichtet.									
*p < 0,05; **p < 0,01, ***p <0,001, †p < 0,0001									
HR – Hazard Ratio; RR – Relatives Risiko, Ref. – Referenz, Mort. – Mortalität, kardio. Mort. – kardiovaskuläre Mortalität									

Ein später identifizierter systematischer Review bestätigt die hier getätigten Schlussfolgerungen, dass erhöhte Serumphosphat- und Serumkalziumspiegel mit erhöhter Gesamtmortalität sowie erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert sind [13].

Weiterhin wird insbesondere die Veränderung des Serumphosphatspiegels von den Zulassungsbehörden weltweit als klinisch relevanter Endpunkt in der Beurteilung der Wirksamkeit von Phosphatbindern anerkannt (vergleiche die Protokolle der Beratungsgespräche mit anerkannten Zulassungsbehörden im Rahmen der europäischen Zulassung von Colestilan [12]).

Betrachtet man die Richtlinie zur Qualitätssicherung in der Dialyse [55], so scheint der G-BA der Interpretation Serumphosphat und Serumkalzium als patientenrelevante Endpunkte anzusehen zu folgen, da die genannten Endpunkte unter Anlage 4 dieser Richtlinie als zu dokumentierende Parameter in der Qualitätssicherung von Hämodialyse und Peritonealdialyse, und damit implizit als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt werden.

Im Angesicht der oben genannten allgemeinen Auffassung, dass es sich bei Serumphosphat und Serumkalzium um allgemein anerkannte Prädiktoren für die Mortalität handelt, stellt sich auch die Frage, inwiefern formale, d.h. interventionelle Validierungsstudien überhaupt genehmigungsfähig wären. Schließlich wäre eine solche Studie ethisch ausschließlich bei einem nicht hinreichend nachgewiesenen Zusammenhang zu rechtfertigen, was jedoch, wie oben dargelegt bei Serumphosphat und Serumkalzium nicht der Fall ist.

Entsprechend der hier genannten Ausführungen stellen die Endpunkte Serumphosphat und Serumkalzium folglich Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität dar und werden entsprechend im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellt.

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 Datenquellen auf.

Kurzbezeichnung	Referenz	Titel
Medizinischer Nutzen		
MCI-196-A05	[26, 27]	MCI-196-A05 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Withdrawal Study Comparing MCI-196 Versus Placebo Following a 12-Week Dose Titration Period with MCI-196 on Chronic Kidney Disease (Stage V) Subjects on Dialysis (Hemodialysis or Peritoneal Dialysis) with Hyperphosphatemia.
MCI-196-E06	[29, 32]	A Phase III, Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multiple Fixed-dose Study of MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia and Dyslipidaemia (Incorporating Two Parallel High Dose Groups).
MCI-196-E07 ¹	[30, 31]	A Phase III, Randomised, Double-blind, Multi-centre, Withdrawal Study Comparing MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Randomised 12-week Open-label Dose Titration Period with MCI-196 or Sevelamer).
MCI-196-E08	[32, 33]	A Phase III, Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multiple Fixed-dose Study of MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia and Dyslipidaemia (Incorporating Two Parallel High Dose Groups).
MCI-196-J18	[34, 35]	MCI-196 Clinical Pharmacology Study (Phase I) - Investigation on effect for hyperphosphatemia in patients under chronic hemodialysis.
Medizinischer Zusatznutzen		
Teilanwendungsgebiet AI		
Direkter Vergleich		
MCI-196-A01	[36]	A Phase II, Open-Label, Randomized, Parallel, Titration Study to Determine the Safety and Efficacy of MCI-196 in Non-Diabetic End Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis.
MCI-196-A02	[37]	A Phase II, Open-Label, Parallel Extension Study to Determine the Long Term Safety and Efficacy of MCI-196 in Non-Diabetic End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis and to Evaluate the Effect of MCI-196 on Cholesterol, Triglycerides, and Changes in Aortic and Coronary Calcifications.
MCI-196-A03	[38]	A Phase II, Open-Label, Randomized, Parallel, Titration Study to Determine the Safety and Efficacy Of MCI-196 in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis That Have Type II Diabetes.

MCI-196-A04	[39]	A Phase II, Open-Label, Parallel Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of MCI-196 in End-stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis that Have Type II Diabetes and to Evaluate the Effect of MCI-196 on Glucose, Cholesterol, Triglycerides, and Changes in Aortic and Coronary Calcifications.
Teilanwendungsgebiet AII		
Direkter Vergleich		
MCI-196-E07 ¹	[30, 31]	A Phase III, Randomised, Double-blind, Multi-centre, Withdrawal Study Comparing MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Randomised 12-week Open-label Dose Titration Period with MCI-196 or Sevelamer).
MCI-196-E10	[31, 40]	A Phase III, Multi-centre, Open-label, Flexible-dose, Long-term Safety Study of MCI-196 in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Comparison with Sevelamer).
¹⁾ Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit Absetzungsphase zum Vergleich von Colestilan und Placebo, die jedoch auch eine offene Dosistitratonsphase mit Colestilan und Sevelamer enthält. Die Ergebnisse beider Teile der Studie werden getrennt dargestellt.		

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen® 1 g Filmtablette/2 g Granulat/3 g Granulat.
2. Medice (1998): Calciumacetat-Nefro® 500/700 mg; Fachinformation. Stand: September 2009 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Teva GmbH (2001): Calcet® 475 mg/950 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2011 [Zugriff: 14.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. KyraMed Biomol Naturprodukte GmbH (2001): Calciumacetat KyraMed 475 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2009 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-047.
6. Genzyme (2000): Renagel® 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0. Stand: 23.09.2011 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
8. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Classen Diehl K (2009): Innere Medizin : 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen ; mit Plus im Web ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch ; Elsevier mit eCME Zertifizierung]. München: Elsevier.
9. National Kidney Foundation (2003): K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/boneguidelines.pdf.
10. Ohne Autor (2009): KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 0098-6577 [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>.
11. UK Renal Association (2010): Clinical Practice Guideline - CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD). [Zugriff: 25.07.2012]. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010.sflb.ashx.
12. Mitsubishi Pharma Europe Ltd. (2012): Clinical Trial Document - Annex 5.14 - Scientific Advice given by CHMP and/or by Member State(s). CONFIDENTIAL.
13. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D (2009): Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 24(5):1506-23.
14. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Frühe Nutzenbewertung Colestilan - Zusätzliche statistische Auswertungen der zur Zulassung eingereichten Studien.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V. [Zugriff: 01.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.
16. Clinicaltrials.gov (2009): Registereintrag NCT00416520 - A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Withdrawal Study in Patients With Hyperphosphatemia. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00416520?term=NCT00416520&rank=1>.
17. WHO ICTRP (2012): Registereintrag EUCTR2006-003323-37-HU - A Phase III, Randomised, Double-blind, Multi-centre, Withdrawal Study comparing MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Randomised 12 Week Open-label Dose Titration Period with MCI-196 or Sevelamer). [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003323-37-HU>.
18. Clinicaltrials.gov (2010): Registereintrag NCT00542815 - A Study of MCI-196 in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis With Hyperphosphatemia. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00542815?term=NCT00542815&rank=1>.
19. WHO ICTRP (2012): Registereintrag EUCTR2006-003330-15-HU - A Phase III, Multicentre, Open Label, Flexible dose, Long term Safety Study of MCI-196 in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (incorporating a Comparison with Sevelamer). [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003330-15-HU>.
20. Clinicaltrials.gov (2010): Registereintrag NCT00506441 - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Withdrawal Study of MCI-196 in CKD on Dialysis With Hyperphosphatemia. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00506441?term=NCT00506441&rank=1>.
21. WHO ICTRP (2012): Registereintrag NCT00506441 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center, Withdrawal Study Comparing MCI-196 v.s Placebo Following A 12-Week Dose Titration Period With MCI-196 in Stage V Subjects on Dialysis With Hyperphosphatemia. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00506441>.
22. Clinicaltrials.gov (2010): Registereintrag NCT00542386 - A Study of MCI-196 in Chronic Kidney Disease Subjects on Dialysis With Hyperphosphatemia and Dyslipidaemia. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00506441?term=NCT00506441&rank=1>.
23. WHO ICTRP (2012): Registereintrag EUCTR2006-006535-53-HU - A Phase III, Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multiple Fixed-dose Study of MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia and Dyslipidaemia (Incorporating Two Parallel High Dose Groups). [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-006535-53-HU>.
24. Clinicaltrials.gov (2011): Registereintrag NCT00451295 - A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Placebo-Controlled Study in Combination With Ca-based P Binders in Patients With Hyperphosphatemia. [Zugriff: 11.01.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451295>.
25. WHO ICTRP (2012): Registereintrag NCT00451295 -A Phase III, Double-Blind, Multi-Centre, Randomised, Parallel Group Design, Placebo-Controlled, Flexible Dose

- Study of MCI-196 in Combination With a Ca-Based Phosphate Binder in CKD Stage V Subjects on Dialysis With Hyperphosphatemia. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00451295>.
26. Senatore F (2011): MCI-196-A05 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Withdrawal Study Comparing MCI-196 Versus Placebo Following a 12-Week Dose Titration Period with MCI-196 on Chronic Kidney Disease (Stage V) Subjects on Dialysis (Hemodialysis or Peritoneal Dialysis) with Hyperphosphatemia - Clinical Study Report MCI-196-A05. CONFIDENTIAL.
 27. Hertel JE, Nakajima S, Sano H, Senatore FF, Buchanan D (2010): [F-PO1862] Colestilan (MCI-196), a New Calcium-Free Phosphate Binder, Is Safe and Effective in Stage 5 CKD Dialysis Patients: Phase 3, Randomized, Double-Blind (DB), Placebo (PBO)-Controlled, Multicenter Study - Poster zur Jahrestagung der American Society for Nephrology (ASN) 2010.
 28. Locatelli F (2005): A Phase II, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of MCI-196 in End Stage Renal Disease Patients on Haemodialysis with Hyperphosphataemia - Clinical Study Report MCI-196-E06. CONFIDENTIAL.
 29. Locatelli F, Dimkovic N, Pontoriero G, Spasovski G, Pljesa S, Kostic S, et al. (2010): Effect of MCI-196 on serum phosphate and cholesterol levels in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 25(2):574-81.
 30. Locatelli F (2011): A Phase III, Randomised, Double-blind, Multi-centre, Withdrawal Study Comparing MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Randomised 12-week Open-label Dose Titration Period with MCI-196 or Sevelamer) - Clinical Study Report MCI-196-E07. CONFIDENTIAL.
 31. Dellanna F, Rutkowski P, Locatelli F (2012): A Randomised, Multi-Centre Study on the New Phosphate Binder, Colestilan, in Chronic Kidney Disease Dialysis Patients (CKD 5D). Poster zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Hamburg 2012.
 32. Locatelli F (2011): A Phase III, Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multiple Fixed-dose Study of MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia and Dyslipidaemia (Incorporating Two Parallel High Dose Groups) - Clinical Study Report MCI-196-E08. CONFIDENTIAL.
 33. Locatelli F, Dimkovic N, Spasovski G (2011): [FR-OR185] A Multi-Centre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Multiple Fixed-Dose Study of Colestilan (MCI-196) Versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage 5 Subjects on Dialysis (CKD 5D) with Hyperphosphatemia and Dyslipidemia (DL): Efficacy Results - Poster zur Jahrestagung der American Society for Nephrology (ASN) 2011.
 34. Shimasaki S (2004): MCI-196 Clinical Pharmacology Study (Phase I) - Investigation on effect for hyperphosphatemia in patients under chronic hemodialysis - Clinical Study Report MCI-196-J18. CONFIDENTIAL.
 35. Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T (2005): Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 20(2):424-30.

36. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Randomized, Parallel, Titration Study to Determine the Safety and Efficacy of MCI-196 in Non-Diabetic End Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis - Clinical Study Report MCI-196-A01. CONFIDENTIAL.
37. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Parallel Extension Study to Determine the Long Term Safety and Efficacy of MCI-196 in Non-Diabetic End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis and to Evaluate the Effect of MCI-196 on Cholesterol, Triglycerides, and Changes in Aortic and Coronary Calcifications - Clinical Study Report MCI-196-A02. CONFIDENTIAL.
38. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Randomized, Parallel, Titration Study to Determine the Safety and Efficacy Of MCI-196 in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis That Have Type II Diabetes - Clinical Study Report MCI-196-A03. CONFIDENTIAL.
39. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Parallel Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of MCI-196 in End-stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis that Have Type II Diabetes and to Evaluate the Effect of MCI-196 on Glucose, Cholesterol, Triglycerides, and Changes in Aortic and Coronary Calcifications - Clinical Study Report MCI-196-A04. CONFIDENTIAL.
40. Locatelli F (2011): A Phase III, Multi-centre, Open-label, Flexible-dose, Long-term Safety Study of MCI-196 in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Comparison with Sevelamer) - Clinical Study Report MCI-196-E10. CONFIDENTIAL.
41. Mitsubishi Pharma Europe Ltd. (2012): Clinical Trial Document - Abschnitt 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy - CONFIDENTIAL.
42. Mitsubishi Pharma Europe Ltd. (2012): Clinical Trial Document - Abschnitt 2.5 - Clinical Overview -CONFIDENTIAL.
43. European Medicines Agency (2013): European Public Assessment Report (EPAR) - Colestilan (BindRen®). [Zugriff: 21.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002377/WC500139167.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (2009): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). [Zugriff: 11.01.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL_2012-07-19_2012-08-29.pdf.
45. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. (2008): Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation; 52(3):519-30.
46. Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, et al. (2007): Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis; 11(3):340-8.

47. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. (2006): Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international*; 70(4):771-80.
48. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. (2005): Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international*; 67(3):1179-87.
49. Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P (2005): Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 46(1):68-77.
50. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. (2005): Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*; 16(2):520-8.
51. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM (2004): Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*; 15(8):2208-18.
52. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK (2001): Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*; 12(10):2131-8.
53. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998): Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 31(4):607-17.
54. Lowrie EG, Lew NL (1990): Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 15(5):458-82.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 136 und 136a SGB V. Bundesministerium für Justiz: Bundesanzeiger:
56. Locatelli F (2011): A Phase III, Double-blind, Multi-centre, Randomised, Parallel Group Design, Placebo-controlled, Flexible Dose Study of MCI-196 in Combination with a Calcium-based Phosphate Binder in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia - Clinical Study Report MCI-196-E09. CONFIDENTIAL.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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 ³⁴] – 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

³⁴ 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.

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs mit direktem Vergleich von Colestilan und Kalziumazetat, Teilanwendungsgebiet AI (Abschnitt 4.3.1)

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	08.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien ³⁵

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(cholebine[supplementary concept] OR colestilan OR MCI-196 OR bindren)	19
2	(“calcium acetate”[Supplementary Concept] OR „calcium acetate“)	370
3	1 AND 2	1
4	("kidney failure, chronic"[mesh] OR "chronic kidney disease"[title/abstract] OR "chronic kidney failure"[Title/abstract] OR "chronic renal failure"[title/abstract] OR "chronic renal disease"[title/abstract] OR "end stage renal disease"[title/abstract] OR esrd[title/abstract] or ckd[title/abstract])	98.052
5	(hemodialysis[mesh] OR "peritoneal dialysis"[mesh] OR hemodialysis[title/abstract] OR "peritoneal dialysis"[title/abstract])	98.670
6	(hyperphosphatemia[mesh] OR hyperphosphatemia[title/abstract])	2.376
7	4 AND 5 AND 6	493
8	("randomized controlled trial"[ptyp] OR randomized[title/abstract] OR placebo[title/abstract])	507.723
9	3 AND 7 AND 8	0

³⁵In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in MEDLINE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *“randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [multiple posting] OR placebo [multiple posting]”*. In der verwendeten Suchoberfläche PubMed wird für [multiple posting] der Feldname [Title/Abstract] verwendet.

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche Elsevier
Datum der Suche 08.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien³⁶

#	Suchbegriffe ³⁷	Ergebnis
1	'colestilan'/exp OR colestilan	175
2	'calcium acetate'/exp OR 'calcium acetate'	1.088
3	1 AND 2	16
4	'chronic kidney disease'/exp OR 'chronic kidney disease' OR 'chronic renal failure'/exp OR 'chronic renal failure'	89.506
5	'peritoneal dialysis'/exp OR 'peritoneal dialysis' OR 'hemodialysis'/exp OR hemodialysis	116.676
6	'hyperphosphatemia'/exp OR hyperphosphatemia	5.115
7	4 AND 5 AND 6	642
8	random:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	655.396
9	3 AND 7 AND 8	0

³⁶In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in EMBASE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"random:tw. [textword] OR placebo:mp. [multiple posting] OR double-blind:tw. [textword]"*. In der verwendeten Suchoberfläche Elsevier wird für:mp. [multiple posting] der Feldname :ti:ab [Title/Abstract] verwendet. Als zusätzlicher Filter wird das Ergebnis der 'Extensive search' für den Studientyp Randomized controlled trial *'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'* verwendet.

³⁷Sofern Schlagwörter von der EMBASE-Datenbank nach Eingabe eines Begriffes vorgeschlagen wurden, wurden diese auch verwendet (z.B. cholebine, use: colestilan).

Datenbankname The Cochrane Library
Suchoberfläche The Cochrane Library
Datum der Suche 08.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter Nur klinische Studien [Trials]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	colestilan or cholebine or bindren or MCI-196	20
2	(calcium acetate)	362
3	1 AND 2	1
4	(chronic kidney disease):ti,ab or (chronic kidney failure):ti,ab or (chronic renal failure):ti,ab or (chronic renal disease):ti,ab or (end stage renal disease):ti,ab or (esrd):ti,ab or (ckd):ti,ab	3.923
5	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	3.857
6	(hemodialysis):ti,ab or (peritoneal dialysis):ti,ab	4.151
7	5 OR 6	5.469
8	MeSH descriptor: [Hyperphosphatemia] explode all trees	51
9	(hyperphosphatemia):ti,ab	171
10	8 OR 9	195
11	4 AND 7 AND 10	52
12	3 AND 11 in Trials	0

Suchstrategie zur Identifizierung von RCTs mit direktem Vergleich von Colestilan und Sevelamer, Teilanwendungsgebiet AII (Abschnitt 4.3.1)

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	07.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien ³⁸

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(cholebine[supplementary concept] OR colestilan OR MCI-196 OR bindren)	18
2	(sevelamer[supplementary concept] OR sevelamer* OR renagel)	610
3	1 AND 2	4
4	("kidney failure, chronic"[mesh] OR "chronic kidney disease"[title/abstract] OR "chronic kidney failure"[Title/abstract] OR "chronic renal failure"[title/abstract] OR "chronic renal disease"[title/abstract] OR "end stage renal disease"[title/abstract] OR esrd[title/abstract] or ckd[title abstract])	96.353
5	(hemodialysis[mesh] OR "peritoneal dialysis"[mesh] OR hemodialysis[title/abstract] OR "peritoneal dialysis"[title/abstract])	88.962
6	(hyperphosphatemia[mesh] OR hyperphosphatemia[title/abstract])	2.336
7	4 AND 5 AND 6	424
8	("randomized controlled trial"[ptyp] OR randomized[title/abstract] OR placebo[title/abstract])	499.446
9	3 AND 7 AND 8	0

³⁸In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in MEDLINE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [multiple posting] OR placebo [multiple posting]"*. In der verwendeten Suchoberfläche PubMed wird für [multiple posting] der Feldname [Title/Abstract] verwendet.

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche Elsevier
Datum der Suche 07.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien³⁹

#	Suchbegriffe ⁴⁰	Ergebnis
1	'colestilan'/exp OR colestilan	173
2	'sevelamer'/exp OR sevelamer	1.658
3	1 AND 2	16
4	'chronic kidney disease'/exp OR 'chronic kidney disease' OR 'chronic renal failure'/exp OR 'chronic renal failure'	87.656
5	'peritoneal dialysis'/exp OR 'peritoneal dialysis' OR 'hemodialysis'/exp OR hemodialysis	115.135
6	'hyperphosphatemia'/exp OR hyperphosphatemia	5.032
7	4 AND 5 AND 6	625
8	random:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	641.401
9	3 AND 7 AND 8	0

³⁹In Wong et al. 2006 wird zur Suche nach RCT's in EMBASE (Suchoberfläche Ovid) folgende Sucheinschränkung empfohlen: *"random:tw. [textword] OR placebo:mp. [multiple posting] OR double-blind:tw. [textword]"*. In der verwendeten Suchoberfläche Elsevier wird für: *mp. [multiple posting]* der Feldname *:ti:ab [Title/Abstract]* verwendet. Als zusätzlicher Filter wird das Ergebnis der 'Extensive search' für den Studientyp Randomized controlled trial *'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'* verwendet.

⁴⁰Sofern Schlagwörter von der EMBASE-Datenbank nach Eingabe eines Begriffes vorgeschlagen wurden, wurden diese auch verwendet (z.B. cholebine, use: colestilan).

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	07.11.2012, letzte Aktualisierung: 10.01.2013
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	colestilan or cholebine or bindren	20
2	sevelamer or renagel	142
3	1 AND 2	1
4	(chronic kidney disease):ti,ab or (chronic kidney failure):ti,ab or (chronic renal failure):ti,ab or (chronic renal disease):ti,ab or (end stage renal disease):ti,ab or (esrd):ti,ab or (ckd):ti,ab	3.894
5	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	3.845
6	(hemodialysis):ti,ab or (peritoneal dialysis):ti,ab	4.144
7	5 OR 6	5.454
8	MeSH descriptor: [Hyperphosphatemia] explode all trees	51
9	(hyperphosphatemia):ti,ab	171
10	8 OR 9	195
11	4 AND 7 AND 10	52
12	3 AND 11 in Trials	0

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

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

Suche nach RCTs zum Nachweis des medizinischen Nutzens (Abschnitt 4.3.1)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.03.2013
Suchstrategie	colestilan OR cholebine OR bindren OR MCI-196 AND (hyperphosphatemia) AND ((chronic kidney disease) OR (chronic renal failure)) AND (dialysis)
Treffer	9

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.03.2013
Suchstrategie	colestilan OR cholebine OR bindren OR MCI-196
Treffer	22 Treffer für 17 Studien

Suche nach RCTs mit direktem Vergleich zu Kalziumazetat, Teilanwendungsgebiet AI (Abschnitt 4.3.1)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Suchstrategie	(colestilan OR cholebine OR bindren OR MCI-196) AND (calcium acetate) AND (hyperphosphatemia) AND ((chronic kidney disease) OR (chronic renal failure)) AND (dialysis)
Treffer	0

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	08.11.2012
Suchstrategie	colestilan OR cholebine OR bindren OR MCI-196 ⁴¹
Treffer	22 Einträge für 17 Studien

Suche nach RCTs mit direktem Vergleich zu Sevelamer, Teilanwendungsgebiet AII (Abschnitt 4.3.1)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.11.2012, letzte Aktualisierung: 31.01.2013
Suchstrategie	(colestilan OR cholebine OR bindren OR MCI-196) AND (sevelamer OR renagel) AND (hyperphosphatemia) AND ((chronic kidney disease) OR (chronic renal failure)) AND (dialysis)
Treffer	0

⁴¹ Da die WHO-Datenbank nur sehr eingeschränkte Suchstrings mit AND ermöglicht, erfolgte die Selektion direkt-vergleichender Studien mit Sevelamerhydrochlorid manuell.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	<u>http://apps.who.int/trialsearch/</u>
Datum der Suche	07.11.2012
Suchstrategie	colestilan OR cholebine OR bindren OR MCI-196 ⁴²
Treffer	22 Einträge für 17 Studien

⁴² Da die WHO-Datenbank nur sehr eingeschränkte Suchstrings mit AND ermöglicht, erfolgte die Selektion direkt-vergleichender Studien mit Sevelamerhydrochlorid manuell.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
MCI-196-E09	ja	ja	nein	ja [56]	ja [24]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Bei keiner der im Studienpool in Abschnitt 4.3.1.1 benannten Studien handelt es sich um eine laufende Studie.

Anhang 4-F: 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 4-74 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 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-A01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Colestilan, ausgehend von 3 g täglich und anschließend in Schritten von 3 g zweiwöchentlich auftitrierend, in nicht-diabetischen Patienten mit chronischem Nierenversagen auf chronischer Hämodialyse. Diese Studie untersuchte drei Patientengruppen: 1. Patienten auf Colestilan-Monotherapie 2. Patienten auf Colestilan + Kalziumazetat (patients previous dose, PPD) Kombinationstherapie 3. Patienten auf Kalziumazetat alleine (PPD)
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit Dosistitration im Parallelgruppendesign, die aus einer 2-8-wöchigen Run-In-Periode, einer 2-4-wöchigen Auswaschperiode und einer 2-8-wöchigen offenen Behandlungsphase bestand, in der nicht-diabetische Patienten mit chronischem Nierenversagen mit Hyperphosphatämie auf chronischer Hämodialyse untersucht wurden. Der Zweck der Run-In-Periode war es: 1. Die Ernährungsweise des Patienten zu beobachten und ihn dazu zu beraten. 2. Die Kalziumazetat-Dosis des Patienten zu optimieren und diese für 2 aufeinanderfolgende Wochen zu erhalten. Der Patient wurde einmal wöchentlich untersucht und die Dosierung wurde wie benötigt angepasst. Patienten, die zuvor Kalziumkarbonat zu sich genommen hatten, wurden auf Kalziumazetat umgestellt (PhosLo[®]). 3. Dem Untersucher die Zeit zu geben, die Screening-Ergebnisse zu evaluieren (im Speziellen die Labor- und Elektrokardiogrammergebnisse). Der Zweck der Auswaschperiode war es: 1. Die bisherige Medikation zur Serumphosphatsenkung auszuwaschen und damit einen medikationsfreien Basiswert für die Wirksamkeitsanalyse zu liefern. Die Auswaschphase war auf 2 Wochen ausgelegt, konnte im Bedarfsfall aber um 2 weitere Wochen verlängert werden, wenn der Phosphatwert des Patienten nicht $\geq 6,5$ mg/dl betrug oder 15 % höher lag als zum Ende der Run-In-Periode. 2. Dem Patienten die Möglichkeit zu geben, sich mit dem Studienprozedere vertraut zu machen. Wenn der Serumphosphatspiegel $\geq 9,0$ mg/dl erreichte, konnte der Patient sofort mit der Basiswertbestimmung beginnen und wurde randomisiert um die offene Intervention zum nächstmöglichen Dialysetag zu erhalten. Wurde am Ende der 2-4-wöchigen Auswaschperiode kein Phosphatwert von $\geq 6,5$ mg/dl oder eine mindestens 15 %ige Steigerung zum Ende der Run-In-Periode erreicht wurde, konnte der Patient nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisiert werden. Die Dosierung von Colestilan wurde zweiwöchentlich von 3 g zu 6 g, zu 9 g und zu 12 g in ansteigender Ordnung auftitriert. Jede zweiwöchentliche Dosis repräsentierte eine Behandlungsperiode, jede Behandlungsperiode bestand aus zwei wöchentlichen Untersuchungen. Patienten wurden wöchentlich untersucht bis hin zu 8 Wochen. Die Auftitration wurde unterbrochen für individuelle Patienten, wenn nach Beurteilung des Untersuchers oder des Sponsors dosislimitierende AEs auftraten oder der Phosphatspiegel auf <4,0 mg/dl fiel. Diese Studie untersuchte drei Patientengruppen: 1. Patienten auf Colestilan-Monotherapie 2. Patienten auf Colestilan + Kalziumazetat (<i>patients previous dose</i>, PPD) Kombinationstherapie 3. Patienten auf Kalziumazetat alleine (PPD) Das Aufteilungsverhältnis betrug 1:1:1 auf jede Gruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (15. April 2003): - Änderung des zur Aufnahme nötigen Serumphosphatwertes beim Screening zu $\geq 4,5$ mg/dl und $\leq 7,5$ mg/dl. - Erhöhung der Anzahl der möglichen Screening-Untersuchungen auf 2, sollte die erste Untersuchung aufgrund des Phosphatwertes negativ gewesen sein. Das zweite Screening hatte innerhalb der darauffolgenden zwei Wochen stattzufinden. - Änderung des Phosphatwertes um in die Auswaschphase weiterzuschreiten auf $\geq 4,5$ mg/dl und $\leq 6,5$ mg/dl mit konstanter Kalziumazetat-Dosis für 2 beliebige wöchentliche Untersuchungen. Die Auswaschphase musste mindestens 2 Wochen andauern und konnte um eine weitere Woche verlängert werden, wenn der Serumphosphatspiegel nicht $\geq 6,5$ mg/dl war oder den Wert am Ende der Run-In-Periode nicht um mindestens 15 % überstieg. Die Auswaschphase konnte kürzer als 2 Wochen sein, wenn der Serumphosphatspiegel $\geq 9,0$ mg/dl betrug. Patienten, deren Phosphatspiegel $\geq 9,0$ mg/dl war, konnten zu jedem Zeitpunkt der Auswaschphase randomisiert werden. - Dem Untersucher wurden 4 Wochen Zeit gegeben, in der die Kalziumazetat-Dosis des Patienten für eine stabile Dosis optimiert werden konnte. Patienten, die zuvor auf Kalziumkarbonat eingestellt waren, sollten auf Kalziumazetat (PhosLo[®]) wechseln. - Änderung des Einschlusskriteriums 7 von einem Kalziumdialysatgehalt von 2,5 mEq/l zu 1,5-3,0 mEq/l, abhängig von der Standardbehandlung des jeweiligen Zentrums. - Umstellung der Randomisierungsmethode auf Interactive Voice Response System (IVRS). - Hinzufügen von Serumglucose, HbA1c und Plasmainsulin zu den Laborwerten, die erfasst werden sollten. Amendment 3 (03. Oktober 2003) - Änderung der Dauer der Run-In-Periode auf 2 bis 8 Wochen und der Dauer der Auswaschphase auf 2 bis 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen. - Änderung des Kriteriums für moderat kontrollierte Hyperphosphatämie auf einen Serumphosphatwert $\geq 4,5$ mg/dl beim Screening. - Veränderung des Einschlusskriteriums 3 (klarstellen der Definition der stabilen Dialyse). - Veränderung des Einschlusskriteriums 6 (entfernen des oberen Grenzwertes für den Phosphatwert beim Screening) und 7 (klarstellen der Definition der stabilen Kalziumazetat-Dosis).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband war männlich oder weiblich und 18 Jahre oder älter. 2. Der Proband besaß eine Diagnose des chronischen Nierenversagens. 3. Der Proband war stabil auf Dialyse. 4. Der Proband wurde dreimal pro Woche dialysiert; die Dialyse musste in einer Krankenhaus- oder Zentrums Umgebung durchgeführt werden. Die Dauer musste zwischen 3 und 5 Stunden betragen. 5. Der Proband war stabil auf eine Kalziumazetat-Dosis (PhosLo[®]) eingestellt. War der Patient zuvor auf Kalziumkarbonat eingestellt, musste er auf Kalziumazetat wechseln. Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Patienten mit außergewöhnlich hohen oder niedrigen Dosen an Kalziumazetat waren nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet. 6. Der Proband hatte einen Serumphosphatspiegel von $\geq 4,5$ mg/dl beim Screening. 7. Der Kalziumdialysatgehalt lag zwischen 1,5 und 3,0 mEq/l, abhängig von den Standardbedingungen im jeweiligen Zentrum. 8. Der Proband war auf konstanter Phosphatdiät (zwischen 800 mg/Tag und 1.400 mg/Tag) 9. Der Proband war in der Lage die Zustimmungserklärung abzugeben und zu unterschreiben. 10. Der Proband besaß einen Basis-Kt/V $\geq 1,2$. 11. Der Serumphosphatwert des Probanden erreichte $\geq 6,5$ mg/dl und eine mindestens 15 %-ige Erhöhung des Phosphatwertes zum Ende der Run-In-Periode. Erreichte der Phosphatwert während der Run-In-Periode $\geq 9,0$ mg/dl, konnte der Patient umgehend zur Bestimmung des Basiswertes fortschreiten und konnte zur offenen Periode randomisiert werden, vorausgesetzt alle Screening-Untersuchungen und die Run-In-Periode waren abgeschlossen und alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien waren erfüllt. 12. Die weibliche Probandin besaß einen negativen Schwangerschaftstest. <i>Ausschlusskriterien</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Der Proband litt an Diabetes. 2. Der Proband war schwer mangelernährt. 3. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 4. Der Proband litt an einer bekannten Tachyarrhythmie. 5. Der Proband litt an einer symptomatischen, nicht stabilisierten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären ischämischen Erkrankung oder einer nicht stabilisierten Angina. 6. Der Proband litt an signifikanten gastrointestinalen Motilitätsstörungen, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden. 7. Der Proband litt an Blutungsneigungen. 8. Der Proband litt an sigmoidaler Colitis oder hatte sich einem bedeutenden chirurgischen Eingriff in den Gastrointestinaltrakt unterzogen. 9. Der Proband litt an einer nachgewiesenen Leberfunktionsstörung (d.h. Hepatitis, Zirrhose, hepatarenales Syndrom) oder besaß einen Leberfunktionstest mit dreifach höheren Werten als normal. Probanden mit abnormen Leberenzymwerten zum Zeitpunkt der Basiswert-Erhebung wurden genau auf eine mögliche Verschlechterung der Leberfunktionstests beobachtet und falls nötig aus dem Programm ausgeschlossen. 10. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung teilgenommen. 11. Der Proband litt an chronisch schwerem Bluthochdruck trotz medikamentöser Behandlung. 12. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten (nach Vorgeschichte, ärztlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm oder Laborwerten beurteilt), die ein potentiell hohes Sicherheitsrisiko darstellten, mit der Aufnahme oder Metabolisierung der Studienmedikation interferieren oder die Interpretation der Studienergebnisse limitieren könnten. Hierzu gehörten (jedoch nicht ausschließlich) klinisch signifikante Lungenerkrankungen, Krebs, HIV-Infektion, AIDS und andere systemische Erkrankungen. 13. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht von sexueller Aktivität absahen oder ausreichende Kontrazeption betrieben, wurden ausgeschlossen. Frauen waren nicht schwanger (negativer Serum-β-HCG-Test zum Zeitpunkt des Screenings) oder lactierend zum Zeitpunkt des Screenings und mussten zustimmen angemessene Schritte auszuführen, um während der klinischen Studie nicht schwanger zu werden. Im Detail mussten sexuell aktive Probandinnen 2 oder mehr Jahre postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert sein oder eine akzeptierte Form der Kontrazeption (orale Kontrazeptiva für mindestens 3 Monate, ein Intrauterinpessar für mindestens 2 Monate oder verschiedene Barrieremethoden (z.B. Diaphragma oder eine Kombination aus Kondom und Spermizid) verwenden. 14. Der Proband besaß eine bekannte Vorgeschichte des Drogen- oder Alkoholmissbrauchs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Der Proband verwendete einen anderen Phosphatbinder als Kalziumazetat, wie z.B. Renagel[®] und Kalziumkarbonat. 16. Der Proband wurde mit einer ungewöhnlich hohen oder niedrigen Dosis an Kalziumazetat behandelt. Der Sponsor wurde kontaktiert, um die Eignung des Patienten für die Studie festzustellen. 17. Der Proband verwendete Over-the-counter-Produkte, die Kalzium enthielten. 18. Der Proband war auf Digoxin eingestellt. 19. Der Proband war auf Warfarin-Natrium eingestellt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<i>Zentren</i> Die Studie wurde in 30 Dialysezentren (mit 18 Studienleitern) innerhalb der Vereinigten Staaten durchgeführt. <i>Forschungsauftragsunternehmen</i> Die Studie wurde durch i3 Statprobe (früher: Ingenix Pharmaceutical Services) in Cary, North Carolina organisiert. Heidi Marks überwachte das Projekt und beaufsichtigte die Aussendienstteams als Projektmanager. Der medizinische Monitor war Dr. Istiklal Arian. Der finale Bericht wurde durch das Quality Assurance Department auditiert. Statistische Analysen wurden durch Flora Ayeni durchgeführt, der finale Bericht wurde vorbereitet durch Carol Bader und Steve Patterson. <i>Sponsor</i> Mitsubishi Pharma Corporation 6-9 Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku Osaka 541-0046, Japan Mitsubishi's Studiendirektor war von 2002 bis März 2004 Dr. Tel Bekele. Von April 2004 bis Mai 2004 war Michael Pontecorvo Studiendirektor, von Juni 2004 bis Dezember 2004 war ReLoy LeNarz Studiendirektor. Von Januar 2005 bis zum Ende der Studie war Junichi Watanabe Studiendirektor. Nach Davé, Senior Projektmanager, und Amy Orlick, Projektmanager, waren operational verantwortlich für die Studie.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 500 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 2, 4, 6 oder 8 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten (Startdosis: 2 Tabletten dreimal täglich). <i>Titration</i> Die Dosierung von Colestilan wurde zweiwöchentlich von 3 g zu 6 g, zu 9 g und zu 12 g in ansteigender Ordnung auftitriert. Die Auftitration wurde unterbrochen für individuelle Patienten, wenn nach Beurteilung des Untersuchers oder des Sponsors dosislimitierende AEs auftraten oder der Phosphatspiegel <4,0 mg/dl erreichte. <i>Intervention</i> Kalziumazetat (PhosLo[®])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 667 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich jeweils zu den Mahlzeiten in zuvor titrierter patientenindividueller Dosis (PPD). Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels. <i>Titration</i> keine
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	<i>Primärer Endpunkt</i> Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zum Endwert (LOCF) und verwendete hierfür die letzte Beobachtung in der vollen ITT-Population. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte weiterhin die Veränderung des Serumphosphatwertes vom letzten Run-In-Wert zum Endwert. <i>Sekundäre Endpunkte</i> Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung vom Basiswert (Wert nach der Auswaschphase) bis zum Ende der Studie und verwendete die Endpunkte PTH, Plasmainsulin, Ca x P-Produkt, Kalzium, Harnsäure, Gesamtcholesterol, LDL, HDL, Triglyzeride, HbA1c, Serumglucose, Kalziumscores und Kalziumvolumenscores nach EBCT. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter wurde für die ITT- und die Completer-Population durchgeführt. <i>Responder-Analyse</i> Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Verringerung des Serumphosphatwertes von mindestens 15 % verglichen zum Basiswert oder eine absolute Reduktion von $\geq 1,5$ mg/dl zeigten. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten und zum LOCF-Zeitpunkt. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1 (17. Januar 2005) - Hinzufügen einer Sensitivitätsanalyse für die primäre Wirksamkeitsanalyse. Die Sensitivitätsanalyse wurde bei Probanden durchgeführt, deren letzter Laborwert für den Serumphosphatspiegel aus der Auswaschphase aufgrund einer vorgezogenen Randomisierung als Basiswert kodiert wurde. Für die Sensitivitätsanalyse wurden Probanden ausgeschlossen, deren Basiswert nicht der Wert aus Untersuchung 3 war, sondern der letzte aus der Auswaschperiode. Diese Analyse wurde für die ITT-, die PP- und die Completer-Population durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde aufgrund der folgenden Annahmen geplant: Die hypothetische Reduktion der letzten Beobachtung zum Basiswert betrage mindestens 1,5 mg/dl in der Inferenz-Population und die Standardabweichung der Veränderung vom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Basiswert betrage höchstens 2,0 mg/dl. - Der α-Fehler sei 5 % (zweiseitig). - Die Abbrecherrate betrage 10 % bis zur ersten Wirksamkeitsanalyse. - Die statistische Power sei mindestens 93 %. - Es wird ein gepaarter t-Test durchgeführt. Unter diesen Voraussetzungen müssten 75 ITT-Probanden (25 nicht-diabetische Probanden für jede der 3 Gruppen: Colestilan, Colestilan + Kalziumazetat und Kalziumazetat) in die Studie aufgenommen werden. Diese Studie wurde in 4 oder 5 Gemeinschaftszentren durchgeführt, von denen jedes Gemeinschaftszentrum wiederum in 1 bis 5 Studienzentren unterteilt ist. Jedes Studienzentrum sollte etwa 10 Probanden rekrutieren. Es wurde davon ausgegangen, dass die Fallzahl aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit des aktiven Komparators (Kalziumazetat) zu Renagel[®] keine ausreichende statistische Power liefern würde, um Vergleiche zwischen den Interventionen zu ermöglichen. Geht man z.B. von einem hypothetischen Vorteil von 1 mg/dl gegenüber Kalziumazetat und einer gemeinsamen Standardabweichung von 2,4 aus, würden für die Studie 276 Probanden benötigt (92 je Interventionsgruppe), wobei hier noch nicht auf mögliche Studienabbrecher adjustiert wurde. Ein hypothetischer Vorteil von 0,75 mg/dl würde 486 Probanden (162 je Intervention) voraussetzen. Die geplante Fallzahl sollte angemessene Schätzungen für Effektstärke und Standardfehler der sehr variablen sekundären Wirksamkeitsparameter liefern und eine ausreichende Probandenzahl in klinisch relevanten Subgruppen zur Verfügung stellen um ein Dosis-Response-Profil zu generieren. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden für die Planung weiterer Studien verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Ad-Hoc-Analysen wurden während der Studie durchgeführt. Die erste wurde 2003 mit 30 Probanden durchgeführt, die zweite 2004 mit 50 Probanden. Diese Analysen wurden jedoch zur Überwachung der Patientensicherheit durchgeführt; es ergaben sich hieraus keine analytischen oder Wirksamkeitsergebnisse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Probanden wurden mit Hilfe eines Interactive Voice Response System (IVRS) auf die Interventionsgruppen randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die verschiedenen Interventionsgruppen randomisiert. Grundlage war ein Randomisierungsschlüssel, der durch i3 Statprobe (früher: Ingenix) generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel war ausbalanciert, um sicherzustellen, dass jedes Zentrum in etwa gleich viele Probanden in jeder Interventionsgruppe rekrutiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Randomisierung wurde je Zentrum basierend auf einem Randomisierungsschlüssel durchgeführt, der dem Betreiber des IVRS zur Verfügung gestellt wurde. Das Zentrum kontaktierte das IVRS, gab die Patientennummer an und erhielt die nächste verfügbare Randomisierungszuteilung der offenen Medikation,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	unabhängig von der Patientennummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde je Zentrum basierend auf einem Randomisierungsschlüssel durchgeführt, der dem Betreiber des IVRS zur Verfügung gestellt wurde. Das Zentrum kontaktierte das IVRS, gab die Patientennummer an und erhielt die nächste verfügbare Randomisierungszuteilung der offenen Medikation, unabhängig von der Patientennummer.
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?	Da es sich um eine explorative Phase II- Studie handelte, deren Hauptziel die Untersuchung der dosisabhängigen Wirksamkeit und Sicherheit war, wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sämtliche Testungen wurden mit einem zweiseitigen α-Fehler von 0,05 mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) durchgeführt, sofern nicht anders vermerkt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Varianz- oder Kovarianzanalysemodelle (ANOVA/ANCOVA) unter Einschluss von Effekten durch die Intervention, den Basiswert oder gepoolte Zentren. Für die Wirksamkeitsanalyse und die explorative Analyse wurden die Interaktionen zwischen Intervention und Zentrum sowie Intervention und Basiswert mit einem α-Fehler von 0,15 für jeden Zeitpunkt getestet. War die Interaktion zwischen Intervention und Untersucher signifikant, wurde sie graphisch für die Richtung und statistisch für das Ausmaß der Unterschiede evaluiert. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zum Endwert (LOCF) und verwendete hierfür die letzte Beobachtung in der vollen ITT-Population. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte weiterhin die Veränderung des Serumphosphatwertes vom letzten Run-In-Wert zum Endwert. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für jeden der Colestilan-Arme mit Hilfe eines ANCOVA-Models (Proc GLM) durchgeführt, mit Termen für die Intervention, gepoolte Zentren und den Basiswert. Die Interaktion zwischen Intervention und gepoolten Zentren oder dem Basiswert wurde auf einem Signifikanzniveau von 0,15 getestet. War die Interaktion nicht signifikant, wurde das Model fallengelassen. War die Interaktion signifikant, wurden weitere exploratorische Analysen nach gepoolten Zentren oder Basiswert durchgeführt. Paarweise Vergleiche der Interventionen wurden unter Zuhilfenahme des <i>contrast statements</i> des ANCOVA-Models durchgeführt. Diese Analysen wurden für die ITT-, die PP- und die Completer-Population durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde eine Änderung des statistischen Plans eingeführt. Siehe hierzu Item 6b. Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Verringerung des Serumphosphatwertes von mindestens 15 % verglichen zum Basiswert oder eine absolute Reduktion von $\geq 1,5$ mg/dl zeigten. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten und zum LOCF-Zeitpunkt. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung vom Basiswert (Wert nach der Auswaschphase) bis zum Ende der Studie und verwendete die Endpunkte PTH, Plasmainsulin, Ca x P-Produkt, Kalzium, Harnsäure, Gesamtcholesterol, LDL, HDL, Triglyzeride, HbA1c, Serumglucose, Kalziumscores und Kalziumvolumenscores nach EBCT. Die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mit Hilfe der gleichen Methoden durchgeführt wie die primäre Wirksamkeitsanalyse. Diese Analysen wurden für ITT-, PP- und Completer-Populationen durchgeführt. Subgruppenanalysen für prognostische Werte wurden für den Phosphatbasiswert und den HbA1c-Basiswert mittels deskriptiver Statistik durchgeführt. Explorative Wirksamkeitsanalysen wurden zur Untersuchung des primären Endpunktes, der Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert, und sekundäre Wirksamkeitsparameter für Woche 2 (3 g), 4 (6 g), 6 (9 g) und 8 (12 g) und für die letzte Beobachtung durchgeführt. Zusätzlich zu deskriptiver Statistik wurde ein <i>Mixed model</i> (SAS Proc Mixed) mit Termen für Intervention, Zentrum und Basiswert als unabhängigen Variablen auf 1. die ITT-Population mit LOCF für vorzeitigen Abbruch (inklusive Abbruch wegen AEs und ausreichender Wirksamkeit) und 2. die ITT-Population mit LOCF nur für ausreichende Wirksamkeit. Es wurde eingangs davon ausgegangen, dass sich die intraindividuelle Kovarianzstruktur als unstrukturiert darstellt. Es wurden jedoch dennoch andere Kovarianzstrukturen berücksichtigt. Die Abschätzung der Parameter wurde durch einen <i>Restricted maximum likelihood</i> (REML) erreicht. Der Freiheitsgradenennner wurde mit einer allgemeinen Satterthwaite Abschätzung berechnet. Eine positive Steigung und ein p-Wert $< 0,05$ deuteten auf eine Beziehung zwischen Dosiserhöhung und Steigerung der Response hin. 95 % Konfidenzintervalle (KIs) wurden für jeden Zeitpunkt und die die letzte Beobachtung innerhalb der Interventionen berechnet. KIs wurden auch für alle paarweisen Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt. Der <i>Least squares</i> (LS)-Mittelwert und sein Standardfehler wurden zur Abschätzung dieser KIs verwendet. Ebenso wurden p-Werte für die KIs angegeben und der nominale Wert für Signifikanz wurde bei 0,05 fixiert. Dies wurde sowohl für die ITT- und die Completer-Population durchgeführt. Die Sicherheitsparameter wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik dargestellt. Die Sicherheitspopulation wurde für die Darstellung aller Sicherheitswerte herangezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurden Subgruppenanalyse für prognostische Faktoren durchgeführt für die Basiswerte von Phosphat und HbA1c mit Hilfe deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Median, SD, Minimum, Maximum). Die folgenden Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: - Basiswert Phosphat (<7,5 mg/dl gegenüber ≥7,5 mg/dl; <Median gegenüber ≥Median) - Basiswert HbA1c (<6,5 gegenüber ≥6,5) Diese Analysen wurden für alle Zeitpunkte und zu LOCF für die ITT-Population durchgeführt.
-	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	<i>Colestilan</i> a) 23 Probanden wurden randomisiert. b) 23 Probanden erhielten die Intervention. c) 23 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 18 in der PP-Population und 17 in der Completer-Population. <i>Colestilan + Kalziumazetat</i> a) 27 Probanden wurden randomisiert. b) 27 Probanden erhielten die Intervention. c) 25 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 8 in der PP-Population und 21 in der Completer-Population. <i>Kalziumazetat</i> a) 25 Probanden wurden randomisiert. b) 25 Probanden erhielten die Intervention. c) 24 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 15 in der PP-Population und 19 in der Completer-Population.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm am 18. Dezember 2002 an der Screening-Untersuchung teil, der letzte Proband beendete die Studie am 22. Juni 2004.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

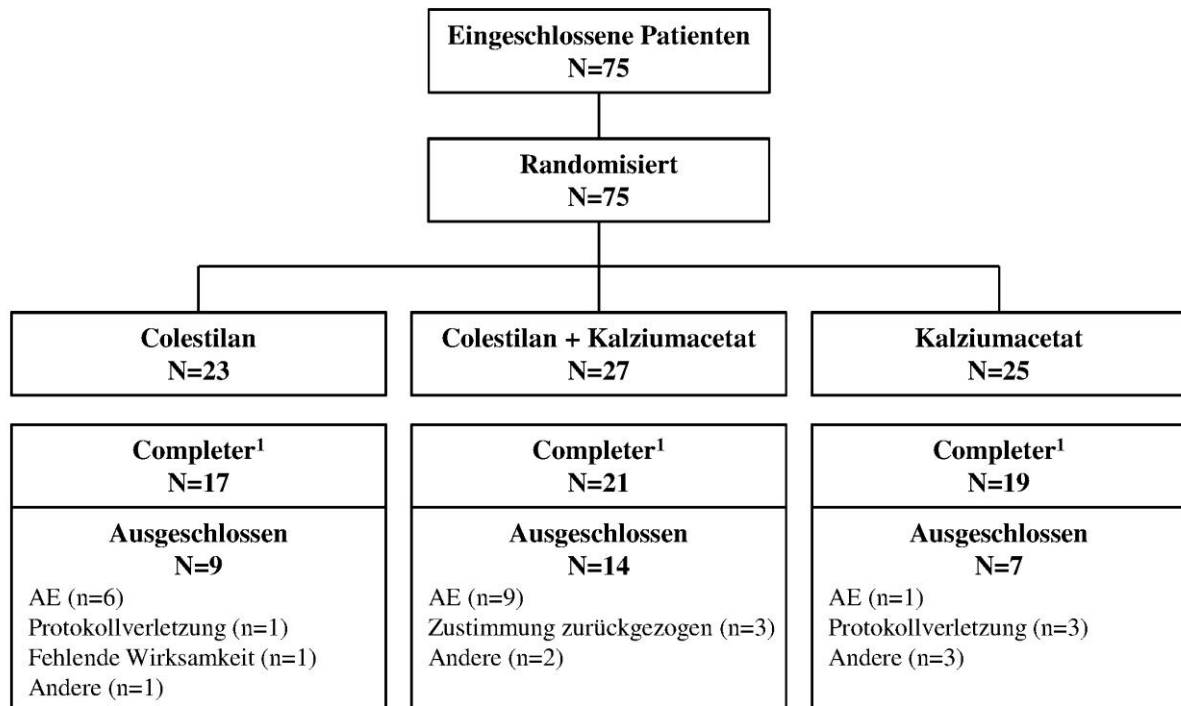


Abbildung 4-7: Patientenfluss MCI-196-A01

¹) Alle ITT-Patienten, die entweder alle 8 Wochen der Studie abgeschlossen hatten oder einen Phosphatwert <4 mg/dl besaßen.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-A02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Evaluierung der Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Colestilan bei nicht-diabetischen Patienten mit chronischem Nierenversagen und Hyperphosphatämie auf chronischer Dialyse. Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung der sicheren und optimalen Dosis für Colestilan. Diese Studie untersuchte drei Patientengruppen: 1. Patienten auf Colestilan-Monotherapie 2. Patienten auf Colestilan + Kalziumazetat (patients previous dose, PPD) Kombinationstherapie 3. Patienten auf Kalziumazetat alleine (PPD)
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie als Extension zu Studie MCI-196-A01 mit einer bis zu 24-wöchigen offenen Behandlungsperiode. Probanden, die die Studie MCI-196-A01 beendet hatten, konnten in diese Studie aufgenommen werden. Als Proband, der die Studie MCI-196-A01 beendet hatte, wurde ein Proband betrachtet, wenn er: 1. alle 8 Wochen der MCI-196-A01-Studie beendet hatte (d.h. entweder die Maximaldosis von 12 g Colestilan erhalten oder auf einer stabilen Dosis für Kalziumazetat für 8 Wochen verblieben war). 2. einen Serumphosphatwert von <4 mg/dl bei einer Dosis zeigte, die nicht zu milden oder schweren behandlungsbedingten Nebenwirkungen (AEs) führte. Diese Probanden können, müssen aber nicht die maximale Dosis von 12 g Colestilan erhalten haben. 3. die Studie MCI-196-A01 wegen dosisbedingter AEs abgebrochen hatte. Ein solcher Proband wurden für eine Teilnahme an MCI-196-A02 als geeignet betrachtet, wenn Untersucher und Sponsor übereinstimmend der Meinung waren, dass der Proband von einer Behandlung (d.h. wirksamen Therapie mit minimalen AEs) mit einer geringeren Dosis der Studienmedikation, als der, bei der die Nebenwirkungen auftraten, profitieren könnte. Nach vollständiger Teilnahme der finalen Untersuchung der MCI-196-A01-Studie erhielten Probanden, die eine Response zeigten, die sowohl für Proband als auch für Untersucher zufriedenstellend war, die Möglichkeit dieselbe Intervention, auf die sie zuvor randomisiert wurden (Colestilan, Colestilan + Kalziumazetat, Kalziumazetat) für bis zu weiteren 24 Wochen zu erhalten. Die Dosis von Colestilan, die in dieser Studie verwendet wurde, wurde auf patientenindividueller Basis von Untersucher und Sponsor festgestellt und stellte diejenige effektive Dosis dar, die nicht zu moderaten oder schweren behandlungsbedingte AEs in MCI-196-A01 geführt hatte. Die finale Untersuchung in MCI-196-A01 entsprach der ersten Untersuchung in MCI-196-A02. Die Probanden wurden in den ersten 4 Wochen wöchentlich und anschließend bis zu Woche 24 monatlich untersucht. Die Probanden mussten zudem drei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dialysebehandlungen pro Woche erhalten, die zwischen 3 und 5 Stunden dauern mussten. AEs, Vitalzeichen und Serumphosphatwerte wurden bei allen Untersuchungen erhoben. Weitere Laborparameter, Elektrokardiogramm-Untersuchungen und ärztliche Untersuchungen wurden monatlich durchgeführt. Optional wurde zudem eine Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) zum Studieneintritt und zu Monat 3 und 6 (oder zur letzten Untersuchung) durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3 (07. November 2003) - Hinzufügen, dass die Elektronenstrahl-Computertomographie optional ist.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband hatte die Studie MCI-196-A01 beendet. Probanden, die diese Studie wegen AEs abgebrochen hatten, wurden für eine Teilnahme an MCI-196-A02 als geeignet betrachtet, wenn Untersucher und Sponsor übereinstimmend der Meinung waren, dass der Proband von einer Behandlung (d.h. wirksamen Therapie mit minimalen AEs) mit einer geringeren Dosis der Studienmedikation, als der, bei der die Nebenwirkungen auftraten, profitieren könnte. 2. Der Proband war männlich oder weiblich und 18 Jahre oder älter. 3. Der Proband besaß eine Diagnose des chronischen Nierenversagens. 4. Der Proband war stabil auf Dialyse seit mindestens 3 Monaten. 5. Der Proband wurde dreimal pro Woche dialysiert; die Dialyse musste in einer Krankenhaus oder Zentrums Umgebung durchgeführt werden. Die Dauer musste zwischen 3 und 5 Stunden betragen. 6. Der Proband war stabil auf eine Kalziumazetat-Dosis (PhosLo[®]) eingestellt. Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Patienten mit außergewöhnlich hohen oder niedrigen Dosen an Kalziumazetat waren nicht für die Teilnahmen an der Studie geeignet. 7. Der Kalziumdialysatgehalt lag zwischen 1,5 und 3,0 mEq/l, abhängig von den Standardbedingungen im jeweiligen Zentrum. 8. Der Proband war auf konstanter Phosphatdiät (zwischen 800 mg/Tag und 1.400 mg/Tag) 9. Der Proband war in der Lage die Zustimmungserklärung abzugeben und zu unterschreiben. 10. Der Proband besaß einen Basis-Kt/V $\geq 1,2$. 11. Die weibliche Probandin besaß einen negativen Schwangerschaftstest. <i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband litt an Diabetes.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Der Proband war schwer mangelernährt. 3. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 4. Der Proband litt an einer bekannten Tachyarrhythmie. 5. Der Proband litt an einer symptomatischen, nicht stabilisierten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären ischämischen Erkrankung oder einer nicht stabilisierten Angina. 6. Der Proband litt an signifikanten gastrointestinalen Motilitätsstörungen, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden. 7. Der Proband litt an Blutungsneigungen. 8. Der Proband litt an sigmoidaler Colitis oder hatte sich einem bedeutenden chirurgischen Eingriff in den Gastrointestinaltrakt unterzogen. 9. Der Proband litt an einer nachgewiesenen Leberfunktionsstörung (d.h. Hepatitis, Zirrhose, hepato-renales Syndrom) oder besaß einen Leberfunktionstest mit dreifach höheren Werten als normal. Probanden mit abnormen Leberenzymwerten zum Zeitpunkt der Basiswert-Erhebung wurden genau auf eine mögliche Verschlechterung der Leberfunktionstests beobachtet und falls nötig aus dem Programm ausgeschlossen. 10. Der Proband litt an chronisch schwerem Bluthochdruck trotz medikamentöser Behandlung. 11. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten (nach Vorgeschichte, ärztlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm oder Laborwerten beurteilt), die ein potentiell hohes Sicherheitsrisiko darstellten, mit der Aufnahme oder Metabolisierung der Studienmedikation interferieren oder die Interpretation der Studienergebnisse limitieren könnten. Hierzu gehörten (jedoch nicht ausschließlich) klinisch signifikante Lungenerkrankungen, Krebs, HIV-Infektion, AIDS und andere systemische Erkrankungen. 12. Der Proband besaß eine bekannte Vorgeschichte des Drogen- oder Alkoholmissbrauchs. 13. Der Proband verwendete einen anderen Phosphatbinder als Kalziumazetat, wie z.B. Renagel[®] und Kalziumkarbonat. 14. Der Proband wurde mit einer ungewöhnlich hohen oder niedrigen Dosis an Kalziumazetat behandelt. Der Sponsor wurde kontaktiert die Eignung des Patienten für die Studie festzustellen. 15. Der Proband verwendete Over-the-counter-Produkte, die Kalzium enthielten. 16. Der Proband wurde aus der Studie MCI-196-A01 wegen therapiebedingter schwerer AEs ausgeschlossen. 17. Der Proband war auf Digoxin eingestellt. 18. Der Proband war auf Warfarin-Natrium eingestellt. 19. Der Proband hatte seine Einverständniserklärung zurückgezogen oder auf andere Art die Behandlung in MCI-196-A01 abgebrochen. 20. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht von sexueller Aktivität absahen oder ausreichende Kontrazeption betrieben, wurden ausgeschlossen. Frauen waren nicht schwanger (negativer Serum-β-HCG-Test zum Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des Screenings) oder lactierend zum Zeitpunkt des Screenings und mussten zustimmen angemessene Schritte auszuführen, um während der klinischen Studie nicht schwanger zu werden. Im Detail mussten sexuell aktive Probandinnen 2 oder mehr Jahre postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert sein oder eine akzeptierte Form der Kontrazeption (orale Kontrazeptiva für mindestens 3 Monate, ein Intrauterinpessar für mindestens 2 Monate oder verschiedene Barrieremethoden (z.B. Diaphragma oder eine Kombination aus Kondom und Spermizid) verwenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<i>Zentren</i> Die Studie wurde in 31 Dialysezentren (mit 18 Studienleitern) innerhalb der Vereinigten Staaten durchgeführt. <i>Forschungsauftragsunternehmen</i> Die Studie wurde durch i3 Research (früher: Ingenix Pharmaceutical Services) in Cary, North Carolina organisiert. Heidi Marks überwachte das Projekt und beaufsichtigte die Aussendienstteams als Projektmanager. Der medizinische Monitor war Dr. Istiklal Arian. Statistische Analysen wurden durch Flora Ayeni durchgeführt, der finale Bericht wurde durch Flora Ayeni und David Miller vorbereitet. <i>Sponsor</i> Mitsubishi Pharma Corporation 6-9 Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku Osaka 541-0046, Japan Mitsubishi's Studiendirektor war von 2002 bis März 2004 Dr. Tel Bekele. Von April 2004 bis Mai 2004 war Michael Pontecorvo Studiendirektor, von Juni 2004 bis Dezember 2004 war ReLoy LeNarz Studiendirektor. Von Januar 2005 bis zum Ende der Studie war Junichi Watanabe Studiendirektor. Nach Davé, Senior Projektmanager, und Amy Orlick, Projektmanager, waren operational verantwortlich für die Studie.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 500 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 2, 4, 6 oder 8 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten. Die Dosis entsprach der effektiven Dosis aus MCI-196-A01, die keine moderaten oder schweren behandlungsbedingten AEs zur Folge hatte. Über die Dosis wurde durch Untersucher und Sponsor in der finalen Untersuchung von MCI-196-A01 entschieden, nachdem der Proband seine Einverständniserklärung zu MCI-196-A02 gegeben hatte. <i>Intervention</i> Kalziumazetat (PhosLo[®]) <i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 667 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dreimal täglich jeweils zu den Mahlzeiten in zuvor titrierter patientenindividueller Dosis (PPD, die Titration fand in MCI-196-A01 statt). Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels.
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	<i>Primärer Endpunkt</i> Die Analyse des primären Endpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert (Untersuchung 3 aus MCI-196-A01) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung). Diese Analyse wurde für die ITT-, die PP und die Completer-Population durchgeführt. Weiterhin wurde die Veränderung des Serumphosphatwertes von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studien) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population analysiert. Diese Analysen wurden auch für die PP- und die Completer-Population durchgeführt. <i>Sekundäre Endpunkte</i> Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studie) zum Studienende (Endpunkt) der folgenden Parameter: - PTH - Ca x P-Ionenprodukt - Kalzium - Harnsäure - Gesamtcholesterin - LDL - HDL - Triglyzeride - HbA1c - Serumglucose - Plasmainsulin - Kalziumscores - Kalziumvolumenscores aus EBCT Die beschriebenen Analysen wurden für die ITT-, die PP- und die Completer-Populationen durchgeführt. <i>Responderanalyse</i> Als Responder wurden Probanden klassifiziert, wenn sie eine Reduktion des Serumphosphat zum Basiswert von $\geq 15\%$ oder $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n.a.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da die Einschreibung für diese Studie abhängig war von der klinischen Einschätzung und dem Einverständnis der Patienten in MCI-196-A01, konnte eine Fallzahlplanung für diese Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht angewandt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden Ad-Hoc-Analysen zur Identifizierung möglicher Sicherheitsrisiken durchgeführt; es ergaben sich hieraus keine analytischen oder Wirksamkeitsergebnisse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Da es sich hierbei um eine Extensionsstudie handelt, wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Die Probanden erhielten die Intervention, die sie auch in der Originalstudie erhalten hatten.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	n.a.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	n.a.
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	n.a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	n.a.
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?	Da es sich um eine Phase II-Langzeitsicherheitsstudie handelte, wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	n.a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sämtliche Testungen wurden mit einem zweiseitigen α -Fehler von 0,05 mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) durchgeführt, sofern nicht anders vermerkt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Varianz- oder Kovarianzanalysemodelle (ANOVA/ANCOVA) unter Einschluss von Effekten durch die Intervention oder das Zentrum. Das finale Model, das für die Analyse der primären Wirksamkeitsparameter eingesetzt wurde, wurde auch für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter verwendet. Zum Zwecke der Analyse wurde als der Basiswert für diese Studie der Basiswert (Untersuchung 3) aus der MCI-196-A01-Studie verwendet. Als Untersuchung E1 wurde die Screening-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung aus dieser Extensionsstudie definiert. Dieser Wert wurde zudem, wo angegeben, als Basiswert verwendet. Die folgenden Studienpopulationen wurden zum Zweck der Analyse definiert: - <i>Intent-to-Treat</i> (ITT)-Population: alle Patienten, die die Einverständniserklärung der Extensionsstudie unterzeichnet hatten, die Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine Untersuchung nach der Aufnahme in die Studie vorwiesen. - <i>Completer</i>-Population: alle ITT-Probanden, die die sechsmonatige Extensionsstudie beendet hatten. - <i>Per-Protocol</i> (PP)-Population: alle ITT-Probanden ohne signifikante Protokollverletzungen/-abweichungen nach der Aufnahme in die Studie. - Sicherheitspopulation: alle Probanden, die die Einverständniserklärung der Extensionsstudie unterzeichnet hatten und die Studienmedikation erhielten. Die Analyse des primären Endpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert (Untersuchung 3 aus MCI-196-A01) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung). Diese Analyse wurde für die ITT-, die PP und die Completer-Population durchgeführt. Weiterhin wurde die Veränderung des Serumphosphatwertes von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studien) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population analysiert. Diese Analysen wurden auch für die PP- und die Completer-Population durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für jeden Interventionsarm mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt. Dies geschah für die ITT-, die PP- und die Completer-Populationen. Als Responder wurden Probanden klassifiziert, wenn sie eine Reduktion des Serumphosphat zum Basiswert von $\geq 15\%$ oder $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studie) zum Studienende (Endpunkt) bei anwendbaren Endpunkten. Die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mit Hilfe der gleichen Methoden durchgeführt wie die primäre Wirksamkeitsanalyse. Diese Analysen wurden für ITT-, PP- und Completer-Populationen durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: - Serumphosphat-Basiswert ($< 7,5$ mg/dl gegenüber $\geq 7,5$ mg/dl; $<$Median gegenüber $\geq$Median) - HbA1c-Basiswert ($< 6,5\%$ gegenüber $\geq 6,5\%$) Vergleiche zwischen den Interventionen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Diese Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt. Die explorative Wirksamkeitsanalyse untersuchte die Veränderung des Serumphosphatspiegels von E1 zu Woche 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis 3, Monate 1 bis 6 (Woche 24) und der letzten Beobachtung in der ITT-Population. Die Response wurde für jeden Zeitpunkt und die letzte Beobachtung mit Hilfe einer ANOVA und Intervention, Zentrum und E1 als unabhängige Variablen für die ITT-Population modelliert. Es wurden 95 % Konfidenzintervalle (KIs) innerhalb der Behandlungen für jeden Zeitpunkt und die letzte Beobachtung bestimmt. Weiterhin wurden auch KIs für den paarweisen Vergleich zwischen den Interventionen bestimmt. Die <i>Least square</i> (LS)-Mittelwerte und ihre Standardfehler wurden zur Abschätzung dieser KIs verwendet. Ebenso wurden p-Werte für die KIs angegeben und der nominale Wert für Signifikanz wurde bei 0,05 fixiert. Dies wurde sowohl für die ITT-, die Completer- und die PP-Population durchgeführt. Die Sicherheitsparameter wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik als Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Bereiche für kontinuierliche und als prozentuale Frequenz für kategoriale Variablen angegeben. Die Sicherheitspopulation wurde für die Darstellung aller Sicherheitswerte herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: - Serumphosphat-Basiswert (<7,5 mg/dl gegenüber ≥7,5 mg/dl; <Median gegenüber ≥Median) - HbA1c-Basiswert (<6,5 % gegenüber ≥6,5 %) Vergleiche zwischen den Interventionen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Diese Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt.
-	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	<i>Colestilan</i> a) Extensionsstudie, es fand keine erneute Randomisierung statt. b) 11 Probanden erhielten die Intervention. c) 11 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 6 in der PP-Population und 4 in der Completer-Population. <i>Colestilan + Kalziumazetat</i> a) Extensionsstudie, es fand keine erneute Randomisierung statt. b) 14 Probanden erhielten die Intervention. c) 14 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 6 in der PP-Population und 9 in der Completer-Population. <i>Kalziumazetat</i> a) Extensionsstudie, es fand keine erneute Randomisierung statt. b) 16 Probanden erhielten die Intervention. c) 16 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 10 in der PP-Population und 13 in der Completer-Population.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-8)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm am 22. April 2003 an der Screening-Untersuchung teil, der letzte Proband beendete die Studie am 24. November 2004.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde plangemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

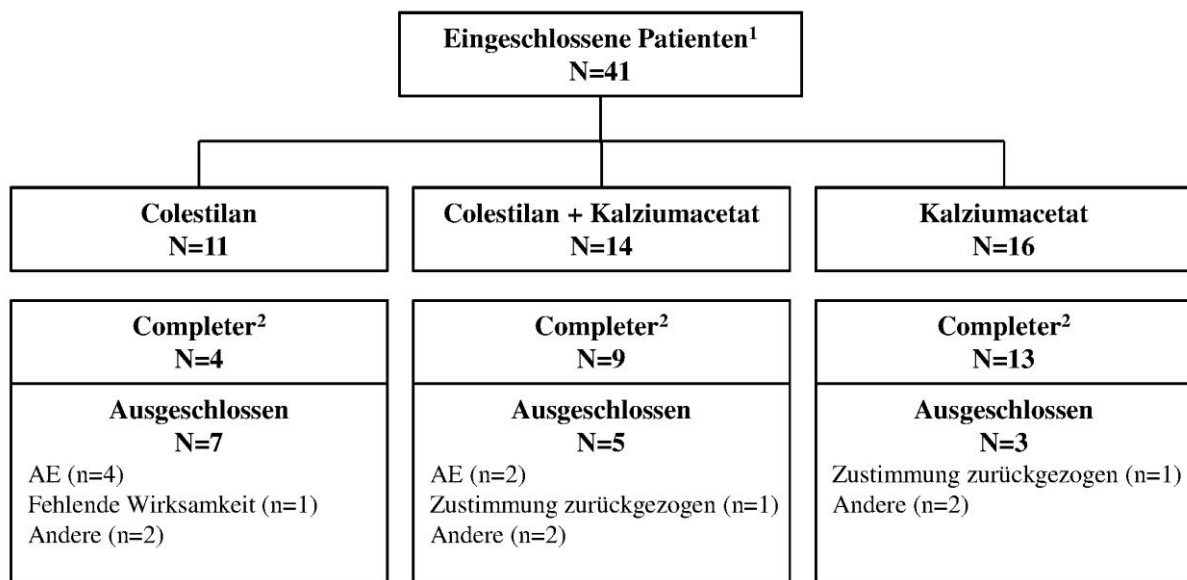


Abbildung 4-8: Patientenfluss MCI-196-A02

- ¹) Bei der Studie MCI-196-A02 handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MCI-196-A01, eine erneute Randomisierung fand nicht statt. Die Probanden erhielten weiterhin die Studienmedikation, die sie bereits in MCI-196-A01 erhalten hatten.
- ²) Alle ITT-Probanden, die die sechsmonatige Extensionsstudie beendet hatten.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-A03

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Colestilan, ausgehend von 3 g täglich und anschließend in Schritten von 3 g zweiwöchentlich auftitrierend, in diabetischen Patienten mit chronischem Nierenversagen auf chronischer Hämodialyse. Diese Studie untersuchte drei Patientengruppen: 1. Patienten auf Colestilan-Monotherapie 2. Patienten auf Colestilan + Kalziumazetat (patients previous dose, PPD) Kombinationstherapie 3. Patienten auf Kalziumazetat alleine (PPD)
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit Dosistitration im Parallelgruppendesign, die aus einer 2-8-wöchigen Run-In-Periode, einer 2-4-wöchigen Auswaschperiode und einer 2-8-wöchigen offenen Behandlungsphase bestand, in der diabetische Patienten mit chronischem Nierenversagen mit Hyperphosphatämie auf chronischer Hämodialyse untersucht wurden. Der Zweck der Run-In-Periode war es: 1. Die Ernährungsweise des Patienten zu beobachten und ihn dazu zu beraten. 2. Die Kalziumazetat-Dosis des Patienten zu optimieren und diese für 2 aufeinanderfolgende Wochen zu erhalten. Der Patient wurde einmal wöchentlich untersucht und die Dosierung wurde wie benötigt angepasst. Patienten, die zuvor Kalziumkarbonat zu sich genommen hatten, wurden auf Kalziumazetat umgestellt (PhosLo[®]). 3. Dem Untersucher die Zeit zu geben, die Screening-Ergebnisse zu evaluieren (im Speziellen die Labor- und Elektrokardiogrammergebnisse). Der Zweck der Auswaschperiode war es: 1. Die bisherige Medikation zur Serumphosphatsenkung auszuwaschen und damit einen medikationsfreien Basiswert für die Wirksamkeitsanalyse zu liefern. Die Auswaschphase war auf 2 Wochen ausgelegt, konnte im Bedarfsfall aber um 2 weitere Wochen verlängert werden, wenn der Phosphatwert des Patienten nicht $\geq 6,5$ mg/dl betrug oder 15 % höher lag als zum Ende der Run-In-Periode. 2. Dem Patienten die Möglichkeit zu geben, sich mit dem Studienprozedere vertraut zu machen. Wenn der Serumphosphatspiegel $\geq 9,0$ mg/dl erreichte, konnte der Patient sofort mit der Basiswertbestimmung beginnen und wurde für randomisiert um die offene Intervention zum nächst möglichen Dialysetag zu erhalten. Wurde am Ende der 2-4-wöchigen Auswaschperiode kein Phosphatwert von $\geq 6,5$ mg/dl oder eine mindestens 15 %ige Steigerung zum Ende der Run-In-Periode erreicht wurde, konnte der Patient nicht randomisiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Dosierung von Colestilan wurde zweiwöchentlich von 3 g zu 6 g, zu 9 g und zu 12 g in ansteigender Ordnung auftitriert. Jede zweiwöchentliche Dosis repräsentierte eine Behandlungsperiode, jede Behandlungsperiode bestand aus zwei wöchentlichen Untersuchungen. Patienten wurden wöchentlich untersucht bis hin zu 8 Wochen. Die Auftitration wurde unterbrochen für individuelle Patienten, wenn nach Beurteilung des Untersuchers oder des Sponsors dosislimitierende AEs auftraten oder der Phosphatspiegel <4,0 mg/dl fiel. Diese Studie untersuchte drei Patientengruppen: 1. Patienten auf Colestilan-Monotherapie 2. Patienten auf Colestilan + Kalziumazetat (<i>patients previous dose</i>, PPD) Kombinationstherapie 3. Patienten auf Kalziumazetat alleine (PPD) Das Aufteilungsverhältnis betrug 1:1:1 auf jede Gruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (15. April 2003): - Änderung des zur Aufnahme nötigen Serumphosphatwertes beim Screening zu $\geq 4,5$ mg/dl und $\leq 7,5$ mg/dl. - Erhöhung der Anzahl der möglichen Screening-Untersuchungen auf 2, sollte die erste Untersuchung aufgrund des Phosphatwertes negativ gewesen sein. Das zweite Screening hatte innerhalb der darauffolgenden zwei Wochen stattzufinden. - Änderung des Phosphatwertes um in die Auswaschphase weiterzuschreiten auf $\geq 4,5$ mg/dl und $\leq 6,5$ mg/dl mit konstanter Kalziumazetat-Dosis für 2 beliebige wöchentliche Untersuchungen. Die Auswaschphase musste mindestens 2 Wochen andauern und konnte um eine weitere Woche verlängert werden, wenn der Serumphosphatspiegel nicht $\geq 6,5$ mg/dl war oder den Wert am Ende der Run-In-Periode nicht um mindestens 15 % überstieg. Die Auswaschphase konnte kürzer als 2 Wochen sein, wenn der Serumphosphatspiegel $\geq 9,0$ mg/dl betrug. Patienten, deren Phosphatspiegel $\geq 9,0$ mg/dl war, konnten zu jedem Zeitpunkt der Auswaschphase randomisiert werden. - Dem Untersucher wurden 4 Wochen Zeit gegeben, in der die Kalziumazetat-Dosis des Patienten für eine stabile Dosis optimiert werden konnte. Patienten, die zuvor auf Kalziumkarbonat eingestellt waren, sollten auf Kalziumazetat (PhosLo[®]) wechseln. - Änderung des Einschlusskriteriums 7 von einem Kalziumdialysatgehalt von 2,5 mEq/l zu 1,5-3,0 mEq/l, abhängig von der Standardbehandlung des jeweiligen Zentrums. - Umstellung der Randomisierungsmethode auf Interactive Voice Response System (IVRS). - Hinzufügen von Serumglucose, HbA1c und Plasmainsulin zu den Laborwerten, die erfasst werden sollten. Amendment 3 (03. Oktober 2003) - Änderung der Dauer der Run-In-Periode auf 2 bis 8 Wochen und der Dauer der Auswaschphase auf 2 bis 4 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Änderung des Kriteriums für moderat kontrollierte Hyperphosphatämie auf einen Serumphosphatwert $\geq 4,5$ mg/dl beim Screening. - Veränderung des Einschlusskriteriums 3 (klarstellen der Definition der stabilen Dialyse). - Veränderung des Einschlusskriteriums 6 (entfernen des oberen Grenzwertes für den Phosphatwert beim Screening) und 7 (klarstellen der Definition der stabilen Kalziumazetat-Dosis).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband war männlich oder weiblich und 18 Jahre oder älter. 2. Der Proband besaß eine Diagnose für Diabetes mellitus Typ II 3. Der Proband besaß eine Diagnose des chronischen Nierenversagens. 4. Der Proband war stabil auf Dialyse. 5. Der Proband wurde dreimal pro Woche dialysiert; die Dialyse musste in einer Krankenhaus- oder Zentrums Umgebung durchgeführt werden. Die Dauer musste zwischen 3 und 5 Stunden betragen. 6. Der Proband war stabil auf eine Kalziumazetat-Dosis (PhosLo[®]) eingestellt. War der Patient zuvor auf Kalziumkarbonat eingestellt, musste er auf Kalziumazetat wechseln. Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Patienten mit außergewöhnlich hohen oder niedrigen Dosen an Kalziumazetat waren nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet. 7. Der Proband hatte einen Serumphosphatspiegel von $\geq 4,5$ mg/dl beim Screening. 8. Der Kalziumdialysatgehalt lag zwischen 1,5 und 3,0 mEq/l, abhängig von den Standardbedingungen im jeweiligen Zentrum. 9. Der Proband war auf konstanter Phosphatdiät (zwischen 800 mg/Tag und 1.400 mg/Tag) 10. Der Proband war in der Lage die Zustimmungserklärung abzugeben und zu unterschreiben. 11. Der Proband besaß einen Basis-Kt/V $\geq 1,2$. 12. Der Serumphosphatwert des Probanden erreichte $\geq 6,5$ mg/dl und eine mindestens 15 %-ige Erhöhung des Phosphatwertes zum Ende der Run-In-Periode. Erreichte der Phosphatwert während der Run-In-Periode $\geq 9,0$ mg/dl, konnte der Patient umgehend zur Bestimmung des Basiswertes fortschreiten und konnte zur offenen Periode randomisiert werden, vorausgesetzt alle Screening-Untersuchungen und die Run-In-Periode waren abgeschlossen und alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien waren erfüllt. 13. Die weibliche Probandin besaß einen negativen Schwangerschaftstest.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband litt an Diabetes mellitus Typ II mit schweren symptomatischen peripheren Gefäßerkrankungen, inklusive solcher ohne Puls und mit oder ohne Amputation. 2. Der Proband war schwer mangelernährt. 3. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 4. Der Proband litt an einer bekannten Tachyarrhythmie. 5. Der Proband litt an einer symptomatischen, nicht stabilisierten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären ischämischen Erkrankung oder einer nicht stabilisierten Angina. 6. Der Proband litt an einer koronaren Herzerkrankung oder besaß eine Vorgeschichte der Angioplastie. 7. Der Proband litt an signifikanten gastrointestinalen Motilitätsstörungen, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden. 8. Der Proband litt an Blutungsneigungen. 9. Der Proband litt an sigmoidaler Colitis oder hatte sich einem bedeutenden chirurgischen Eingriff in den Gastrointestinaltrakt unterzogen. 10. Der Proband litt an einer nachgewiesenen Leberfunktionsstörung (d.h. Hepatitis, Zirrhose, hepatarenales Syndrom) oder besaß einen Leberfunktionstest mit dreifach höheren Werten als normal. Probanden mit abnormen Leberenzymwerten zum Zeitpunkt der Basiswert-Erhebung wurden genau auf eine mögliche Verschlechterung der Leberfunktionstests beobachtet und falls nötig aus dem Programm ausgeschlossen. 11. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung teilgenommen. 12. Der Proband litt an chronisch schwerem Bluthochdruck trotz medikamentöser Behandlung. 13. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten (nach Vorgeschichte, ärztlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm oder Laborwerten beurteilt), die ein potentiell hohes Sicherheitsrisiko darstellten, mit der Aufnahme oder Metabolisierung der Studienmedikation interferieren oder die Interpretation der Studienergebnisse limitieren könnten. Hierzu gehörten (jedoch nicht ausschließlich) klinisch signifikante Lungenerkrankungen, Krebs, HIV-Infektion, AIDS und andere systemische Erkrankungen. 14. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht von sexueller Aktivität absahen oder ausreichende Kontrazeption betrieben, wurden ausgeschlossen. Frauen waren nicht schwanger (negativer Serum-β-HCG-Test zum Zeitpunkt des Screenings) oder lactierend zum Zeitpunkt des Screenings und mussten zustimmen angemessene Schritte auszuführen, um während der klinischen Studie nicht schwanger zu werden. Im Detail mussten sexuell aktive Probandinnen 2 oder mehr Jahre postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert sein oder eine akzeptierte Form der Kontrazeption (orale Kontrazeptiva für mindestens 3 Monate, ein Intrauterinpessar für mindestens 2 Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder verschiedene Barrieremethoden (z.B. Diaphragma oder eine Kombination aus Kondom und Spermizid) verwenden. 15. Der Proband besaß eine bekannte Vorgeschichte des Drogen- oder Alkoholmissbrauchs. 16. Der Proband verwendete einen anderen Phosphatbinder als Kalziumazetat, wie z.B. Renagel[®] und Kalziumkarbonat. 17. Der Proband wurde mit einer ungewöhnlich hohen oder niedrigen Dosis an Kalziumazetat behandelt. Der Sponsor wurde kontaktiert, um die Eignung des Patienten für die Studie festzustellen. 18. Der Proband verwendete Over-the-counter-Produkte, die Kalzium enthielten. 19. Der Proband war auf Digoxin eingestellt. 20. Der Proband war auf Warfarin-Natrium eingestellt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<i>Zentren</i> Die Studie wurde in 30 Dialysezentren (mit 18 Studienleitern) innerhalb der Vereinigten Staaten durchgeführt. <i>Forschungsauftragsunternehmen</i> Die Studie wurde durch i3 Statprobe (früher: Ingenix Pharmaceutical Services) in Cary, North Carolina organisiert. Heidi Marks überwachte das Projekt und beaufsichtigte die Aussendienstteams als Projektmanager. Der medizinische Monitor war Dr. Istiklal Arian. Der finale Bericht wurde durch das Quality Assurance Department auditiert. Statistische Analysen wurden durch Flora Ayeni durchgeführt, der finale Bericht wurde vorbereitet durch Carol Bader und Steve Patterson. <i>Sponsor</i> Mitsubishi Pharma Corporation 6-9 Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku Osaka 541-0046, Japan Mitsubishi's Studiendirektor war von 2002 bis März 2004 Dr. Tel Bekele. Von April 2004 bis Mai 2004 war Michael Pontecorvo Studiendirektor, von Juni 2004 bis Dezember 2004 war ReLoy LeNarz Studiendirektor. Von Januar 2005 bis zum Ende der Studie war Junichi Watanabe Studiendirektor. Nach Davé, Senior Projektmanager, und Amy Orlick, Projektmanager, waren operational verantwortlich für die Studie.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 500 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 2, 4, 6 oder 8 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten (Startdosis: 2 Tabletten dreimal täglich). <i>Titration</i> Die Dosierung von Colestilan wurde zweiwöchentlich von 3 g zu 6 g, zu 9 g und zu 12 g in ansteigender Ordnung auftitriert. Die Auftitration wurde unterbrochen für individuelle Patienten, wenn nach Beurteilung des Untersuchers oder des Sponsors

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dosislimitierende AEs auftraten oder der Phosphatspiegel <4,0 mg/dl erreichte. <i>Intervention</i> Kalziumazetat (PhosLo[®]) <i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 667 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich jeweils zu den Mahlzeiten in zuvor titrierter patientenindividueller Dosis (PPD). Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels. <i>Titration</i> keine
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	<i>Primärer Endpunkt</i> Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zum Endwert (LOCF) und verwendete hierfür die letzte Beobachtung in der vollen ITT-Population. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte weiterhin die Veränderung des Serumphosphatwertes vom letzten Run-In-Wert zum Endwert. <i>Sekundäre Endpunkte</i> Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung vom Basiswert (Wert nach der Auswaschphase) bis zum Ende der Studie und verwendete die Endpunkte PTH, Plasmainsulin, Ca x P-Produkt, Kalzium, Harnsäure, Gesamtcholesterol, LDL, HDL, Triglyzeride, HbA1c, Serumglucose, Kalziumscores und Kalziumvolumenscores nach EBCT. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter wurde für die ITT- und die Completer-Population durchgeführt. <i>Responder-Analyse</i> Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Verringerung des Serumphosphatwertes von mindestens 15 % verglichen zum Basiswert oder eine absolute Reduktion von $\geq 1,5$ mg/dl zeigten. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten und zum LOCF-Zeitpunkt. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1 (17. Januar 2005) - Hinzufügen einer Sensitivitätsanalyse für die primäre Wirksamkeitsanalyse. Die Sensitivitätsanalyse wurde bei Probanden durchgeführt, deren letzter Laborwert für den Serumphosphatspiegel aus der Auswaschphase aufgrund einer vorgezogenen Randomisierung als Basiswert kodiert wurde. Für die Sensitivitätsanalyse wurden Probanden ausgeschlossen, deren Basiswert nicht der Wert aus Untersuchung 3 war, sondern der letzte aus der Auswaschperiode. Diese Analyse wurde für die ITT-, die PP- und die Completer-Population durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde aufgrund der folgenden Annahmen geplant: Die hypothetische Reduktion der letzten Beobachtung zum Basiswert betrage mindestens 1,5 mg/dl in der Inferenz-Population und die Standardabweichung der Veränderung vom Basiswert betrage höchstens 2,0 mg/dl. - Der α-Fehler sei 5 % (zweiseitig). - Die Abbrecherrate betrage 10 % bis zur ersten Wirksamkeitsanalyse. - Die statistische Power sei mindestens 93 %. - Es wird ein gepaarter t-Test durchgeführt. Unter diesen Voraussetzungen müssten 75 ITT-Probanden (25 diabetische Probanden für jede der 3 Gruppen: Colestilan, Colestilan + Kalziumazetat und Kalziumazetat) in die Studie aufgenommen werden. Diese Studie wurde in 4 oder 5 Gemeinschaftszentren durchgeführt, von denen jedes Gemeinschaftszentrum wiederum in 1 bis 5 Studienzentren unterteilt ist. Jedes Studienzentrum sollte etwa 10 Probanden rekrutieren. Es wurde davon ausgegangen, dass die Fallzahl aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit des aktiven Komparators (Kalziumazetat) zu Renagel® keine ausreichende statistische Power liefern würde, um Vergleiche zwischen den Interventionen zu ermöglichen. Geht man z.B. von einem hypothetischen Vorteil von 1 mg/dl gegenüber Kalziumazetat und einer gemeinsamen Standardabweichung von 2,4 aus, würden für die Studie 276 Probanden benötigt (92 je Interventionsgruppe), wobei hier noch nicht auf mögliche Studienabbrecher adjustiert wurde. Ein hypothetischer Vorteil von 0,75 mg/dl würde 486 Probanden (162 je Intervention) voraussetzen. Die geplante Fallzahl sollte angemessene Schätzungen für Effektstärke und Standardfehler der sehr variablen sekundären Wirksamkeitsparameter liefern und eine ausreichende Probandenzahl in klinisch relevanten Subgruppen zur Verfügung stellen um ein Dosis-Response-Profil zu generieren. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden für die Planung weiterer Studien verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Ad-Hoc-Analysen wurden während der Studie durchgeführt. Die erste wurde 2003 mit 30 Probanden durchgeführt, die zweite 2004 mit 50 Probanden. Diese Analysen wurden jedoch zur Überwachung der Patientensicherheit durchgeführt; es ergaben sich hieraus keine analytischen oder Wirksamkeitsergebnisse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Probanden wurden mit Hilfe eines Interactive Voice Response System (IVRS) auf die Interventionsgruppen randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die verschiedenen Interventionsgruppen randomisiert. Grundlage war ein Randomisierungsschlüssel, der durch i3 Statprobe (früher: Ingenix) generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel war ausbalanciert, um sicherzustellen, dass jedes Zentrum in etwa gleich viele

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Probanden in jeder Interventionsgruppe rekrutiert.
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	Die Randomisierung wurde je Zentrum basierend auf einem Randomisierungsschlüssel durchgeführt, der dem Betreiber des IVRS zur Verfügung gestellt wurde. Das Zentrum kontaktierte das IVRS, gab die Patientennummer an und erhielt die nächste verfügbare Randomisierungszuteilung der offenen Medikation, unabhängig von der Patientennummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde je Zentrum basierend auf einem Randomisierungsschlüssel durchgeführt, der dem Betreiber des IVRS zur Verfügung gestellt wurde. Das Zentrum kontaktierte das IVRS, gab die Patientennummer an und erhielt die nächste verfügbare Randomisierungszuteilung der offenen Medikation, unabhängig von der Patientennummer.
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?	Da es sich um eine explorative Phase II- Studie handelte, deren Hauptziel die Untersuchung der dosisabhängigen Wirksamkeit und Sicherheit war, wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sämtliche Testungen wurden mit einem zweiseitigen α-Fehler von 0,05 mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) durchgeführt, sofern nicht anders vermerkt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Varianz- oder Kovarianzanalysemodelle (ANOVA/ANCOVA) unter Einschluss von Effekten durch die Intervention, den Basiswert oder gepoolte Zentren. Für die Wirksamkeitsanalyse und die explorative Analyse wurden die Interaktionen zwischen Intervention und Zentrum sowie Intervention und Basiswert mit einem α-Fehler von 0,15 für jeden Zeitpunkt getestet. War die Interaktion zwischen Intervention und Untersucher signifikant, wurde sie graphisch für die Richtung und statistisch für das Ausmaß der Unterschiede evaluiert. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zum Endwert (LOCF) und verwendete hierfür die letzte Beobachtung in der vollen ITT-Population. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes untersuchte weiterhin die Veränderung des Serumphosphatwertes vom letzten Run-In-Wert zu Endwert. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für jeden der Colestilan-Arme mit Hilfe eines ANCOVA-Modells (Proc GLM) durchgeführt, mit Termen für die Intervention, gepoolte Zentren und den Basiswert. Die Interaktion zwischen Intervention und gepoolten Zentren oder dem Basiswert wurde auf einem Signifikanzniveau von 0,15 getestet. War die Interaktion nicht signifikant, wurde das Modell fallengelassen. War die Interaktion signifikant, wurden weitere exploratorische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen nach gepoolten Zentren oder Basiswert durchgeführt. Paarweise Vergleiche der Interventionen wurden unter Zuhilfenahme des <i>contrast statements</i> des ANCOVA-Modells durchgeführt. Diese Analysen wurden für die ITT-, die PP- und die Completer-Population durchgeführt. Es wurde eine Änderung des statistischen Plans eingeführt. Siehe hierzu Item 6b. Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Verringerung des Serumphosphatwertes von mindestens 15 % verglichen zum Basiswert oder eine absolute Reduktion von $\geq 1,5$ mg/dl zeigten. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten und zum LOCF-Zeitpunkt. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung vom Basiswert (Wert nach der Auswaschphase) bis zum Ende der Studie und verwendete die Endpunkte PTH, Plasmainsulin, Ca x P-Produkt, Kalzium, Harnsäure, Gesamtcholesterol, LDL, HDL, Triglyzeride, HbA1c, Serumglucose, Kalziumscores und Kalziumvolumenscores nach EBCT. Die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mit Hilfe der gleichen Methoden durchgeführt wie die primäre Wirksamkeitsanalyse. Diese Analysen wurden für ITT-, PP- und Completer-Populationen durchgeführt. Subgruppenanalysen für prognostische Werte wurden für den Phosphatbasiswert und den HbA1c-Basiswert mittels deskriptiver Statistik durchgeführt. Explorative Wirksamkeitsanalysen wurden zur Untersuchung des primären Endpunktes, der Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert, und sekundäre Wirksamkeitsparameter für Woche 2 (3 g), 4 (6 g), 6 (9 g) und 8 (12 g) und für die letzte Beobachtung durchgeführt. Zusätzlich zu deskriptiver Statistik wurde ein <i>Mixed model</i> (SAS Proc Mixed) mit Termen für Intervention, Zentrum und Basiswert als unabhängigen Variablen auf 1. die ITT-Population mit LOCF für vorzeitigen Abbruch (inklusive Abbruch wegen AEs und ausreichender Wirksamkeit) und 2. die ITT-Population mit LOCF nur für ausreichende Wirksamkeit. Es wurde eingangs davon ausgegangen, dass sich die intraindividuelle Kovarianzstruktur als unstrukturiert darstellt. Es wurden jedoch dennoch andere Kovarianzstrukturen berücksichtigt. Die Abschätzung der Parameter wurde durch einen <i>Restricted maximum likelihood</i> (REML) erreicht. Der Freiheitsgradenennner wurde mit einer allgemeinen Satterthwaite Abschätzung berechnet. Eine positive Steigung und ein p-Wert $< 0,05$ deuteten auf eine Beziehung zwischen Dosiserhöhung und Steigerung der Response hin. 95 % Konfidenzintervalle (KIs) wurden für jeden Zeitpunkt und die die letzte Beobachtung innerhalb der Interventionen berechnet. KIs wurden auch für alle paarweisen Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt. Der <i>Least squares</i> (LS)-Mittelwert und sein Standardfehler wurden zur Abschätzung dieser KIs verwendet. Ebenso wurden p-Werte für die KIs angegeben und der nominale Wert für Signifikanz wurde bei 0,05 fixiert. Dies wurde sowohl für die ITT- und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Completer-Population durchgeführt. Die Sicherheitsparameter wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik dargestellt. Die Sicherheitspopulation wurde für die Darstellung aller Sicherheitswerte herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurden Subgruppenanalyse für prognostische Faktoren durchgeführt für die Basiswerte von Phosphat und HbA1c mit Hilfe deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Median, SD, Minimum, Maximum). Die folgenden Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: - Basiswert Phosphat (<7,5 mg/dl gegenüber ≥7,5 mg/dl; <Median gegenüber ≥Median) - Basiswert HbA1c (<6,5 gegenüber ≥6,5) Diese Analysen wurden für alle Zeitpunkte und zu LOCF für die ITT-Population durchgeführt.
-	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	<i>Colestilan</i> a) 22 Probanden wurden randomisiert. b) 22 Probanden erhielten die Intervention. c) 22 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 13 in der PP-Population und 17 in der Completer-Population. <i>Colestilan + Kalziumazetat</i> a) 16 Probanden wurden randomisiert. b) 16 Probanden erhielten die Intervention. c) 16 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 5 in der PP-Population und 13 in der Completer-Population. <i>Kalziumazetat</i> a) 21 Probanden wurden randomisiert. b) 21 Probanden erhielten die Intervention. c) 21 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 10 in der PP-Population und 18 in der Completer-Population.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-9)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm am 18. Dezember 2002 an der Screening-Untersuchung teil, der letzte Proband beendete die Studie am 07. Juli 2004.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

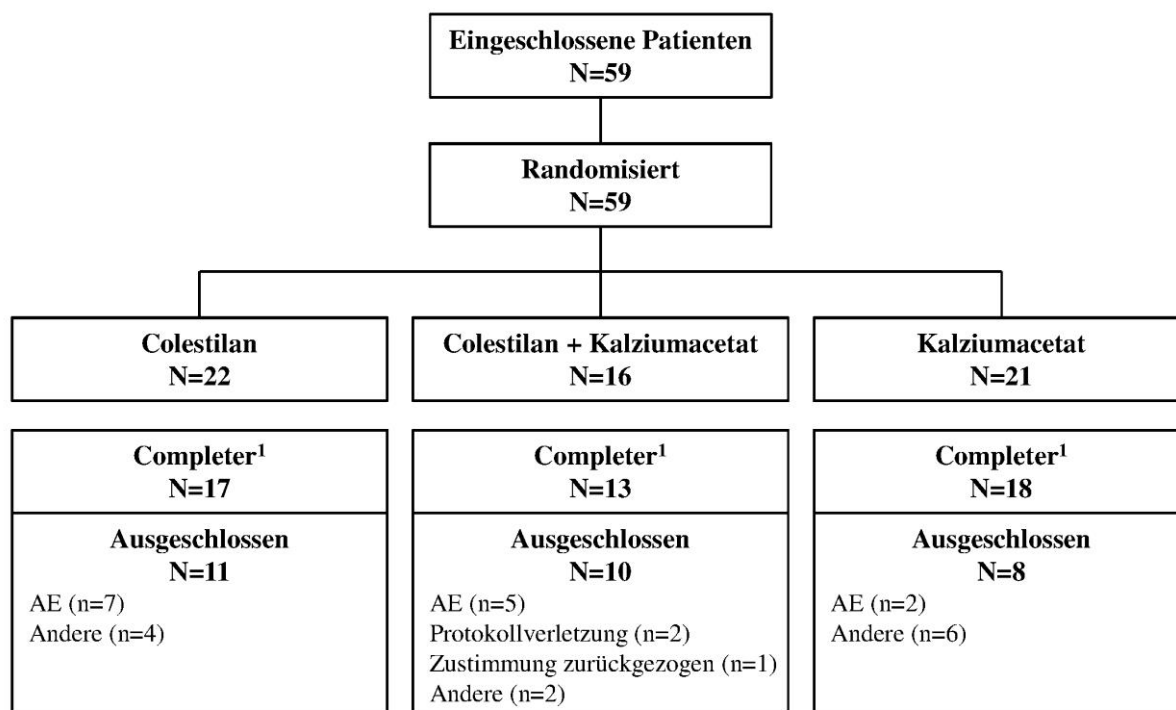


Abbildung 4-9: Patientenfluss MCI-196-A03

¹⁾ Alle ITT-Patienten, die entweder alle 8 Wochen der Studie abgeschlossen hatten oder einen Phosphatwert <4 mg/dl besaßen.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-A04

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Evaluierung der Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Colestilan bei diabetischen (Typ II) Patienten mit chronischem Nierenversagen und Hyperphosphatämie auf chronischer Dialyse. Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung der sicheren und optimalen Dosis für Colestilan. Diese Studie untersuchte drei Patientengruppen: 1. Patienten auf Colestilan-Monotherapie 2. Patienten auf Colestilan + Kalziumazetat (patients previous dose, PPD) Kombinationstherapie 3. Patienten auf Kalziumazetat alleine (PPD)
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie als Extension zu Studie MCI-196-A03 mit einer bis zu 24-wöchigen offenen Behandlungsperiode. Probanden, die die Studie MCI-196-A03 beendet hatten, konnten in diese Studie aufgenommen werden. Als Proband, der die Studie MCI-196-A03 beendet hatte, wurde ein Proband betrachtet, wenn er: 1. alle 8 Wochen der MCI-196-A03-Studie beendet hatte (d.h. entweder die Maximaldosis von 12 g Colestilan erhalten oder auf einer stabilen Dosis für Kalziumazetat für 8 Wochen verblieben war). 2. einen Serumphosphatwert von <4 mg/dl bei einer Dosis zeigte, die nicht zu milden oder schweren behandlungsbedingten Nebenwirkungen (AEs) führte. Diese Probanden können, müssen aber nicht die maximale Dosis von 12 g Colestilan erhalten haben. 3. die Studie MCI-196-A03 wegen dosisbedingter AEs abgebrochen hatte. Ein solcher Proband wurden für eine Teilnahme an MCI-196-A04 als geeignet betrachtet, wenn Untersucher und Sponsor übereinstimmend der Meinung waren, dass der Proband von einer Behandlung (d.h. wirksamen Therapie mit minimalen AEs) mit einer geringeren Dosis der Studienmedikation, als der, bei der die Nebenwirkungen auftraten, profitieren könnte. Nach vollständiger Teilnahme der finalen Untersuchung der MCI-196-A03-Studie erhielten Probanden, die eine Response zeigten, die sowohl für Proband als auch für Untersucher zufriedenstellend war, die Möglichkeit dieselbe Intervention, auf die sie zuvor randomisiert wurden (Colestilan, Colestilan + Kalziumazetat, Kalziumazetat) für bis zu weiteren 24 Wochen zu erhalten. Die Dosis von Colestilan, die in dieser Studie verwendet wurde, wurde auf patientenindividueller Basis von Untersucher und Sponsor festgestellt und stellte diejenige effektive Dosis dar, die nicht zu moderaten oder schweren behandlungsbedingte AEs in MCI-196-A03 geführt hatte. Die finale Untersuchung in MCI-196-A03 entsprach der ersten Untersuchung in MCI-196-A04. Die Probanden wurden in den ersten 4 Wochen wöchentlich und anschließend bis zu Woche 24 monatlich untersucht. Die Probanden mussten zudem drei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dialysebehandlungen pro Woche erhalten, die zwischen 3 und 5 Stunden dauern mussten. AEs, Vitalzeichen und Serumphosphatwerte wurden bei allen Untersuchungen erhoben. Weitere Laborparameter, Elektrokardiogramm-Untersuchungen und ärztliche Untersuchungen wurden monatlich durchgeführt. Optional wurde zudem eine Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) zum Studieneintritt und zu Monat 3 und 6 (oder zur letzten Untersuchung) durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3 (07. November 2003) - Hinzufügen, dass die Elektronenstrahl-Computertomographie optional ist.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband hatte die Studie MCI-196-A03 beendet. Probanden, die diese Studie wegen AEs abgebrochen hatten, wurden für eine Teilnahme an MCI-196-A04 als geeignet betrachtet, wenn Untersucher und Sponsor übereinstimmend der Meinung waren, dass der Proband von einer Behandlung (d.h. wirksamen Therapie mit minimalen AEs) mit einer geringeren Dosis der Studienmedikation, als der, bei der die Nebenwirkungen auftraten, profitieren könnte. 2. Der Proband war männlich oder weiblich und 18 Jahre oder älter. 3. Der Proband besaß eine Diagnose für Diabetes mellitus Typ II und chronisches Nierenversagen. 4. Der Proband war stabil auf Dialyse seit mindestens 3 Monaten. 5. Der Proband wurde dreimal pro Woche dialysiert; die Dialyse musste in einer Krankenhaus oder Zentrums Umgebung durchgeführt werden. Die Dauer musste zwischen 3 und 5 Stunden betragen. 6. Der Proband war stabil auf eine Kalziumazetat-Dosis (PhosLo[®]) eingestellt. Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Patienten mit außergewöhnlich hohen oder niedrigen Dosen an Kalziumazetat waren nicht für die Teilnahmen an der Studie geeignet. 7. Der Kalziumdialysatgehalt lag zwischen 1,5 und 3,0 mEq/l, abhängig von den Standardbedingungen im jeweiligen Zentrum. 8. Der Proband war auf konstanter Phosphatdiät (zwischen 800 mg/Tag und 1.400 mg/Tag) 9. Der Proband war in der Lage die Zustimmungserklärung abzugeben und zu unterschreiben. 10. Der Proband besaß einen Basis-Kt/V $\geq 1,2$. 11. Die weibliche Probandin besaß einen negativen Schwangerschaftstest. <i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband litt an Diabetes mellitus Typ II mit schweren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		symptomatischen peripheren Gefäßerkrankungen, inklusive solcher ohne Puls und mit oder ohne Amputation. 2. Der Proband war schwer mangelernährt. 3. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 4. Der Proband litt an einer bekannten Tachyarrhythmie. 5. Der Proband litt an einer symptomatischen, nicht stabilisierten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären ischämischen Erkrankung oder einer nicht stabilisierten Angina. 6. Der Proband litt an signifikanten gastrointestinalen Motilitätsstörungen, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden. 7. Der Proband litt an Blutungsneigungen. 8. Der Proband litt an sigmoidaler Colitis oder hatte sich einem bedeutenden chirurgischen Eingriff in den Gastrointestinaltrakt unterzogen. 9. Der Proband litt an einer nachgewiesenen Leberfunktionsstörung (d.h. Hepatitis, Zirrhose, hepatarenales Syndrom) oder besaß einen Leberfunktionstest mit dreifach höheren Werten als normal. Probanden mit abnormen Leberenzymwerten zum Zeitpunkt der Basiswert-Erhebung wurden genau auf eine mögliche Verschlechterung der Leberfunktionstests beobachtet und falls nötig aus dem Programm ausgeschlossen. 10. Der Proband litt an chronisch schwerem Bluthochdruck trotz medikamentöser Behandlung. 11. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten (nach Vorgeschichte, ärztlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm oder Laborwerten beurteilt), die ein potentiell hohes Sicherheitsrisiko darstellten, mit der Aufnahme oder Metabolisierung der Studienmedikation interferieren oder die Interpretation der Studienergebnisse limitieren könnten. Hierzu gehörten (jedoch nicht ausschließlich) klinisch signifikante Lungenerkrankungen, Krebs, HIV-Infektion, AIDS und andere systemische Erkrankungen. 12. Der Proband besaß eine bekannte Vorgeschichte des Drogen- oder Alkoholmissbrauchs. 13. Der Proband verwendete einen anderen Phosphatbinder als Kalziumazetat, wie z.B. Renagel[®] und Kalziumkarbonat. 14. Der Proband wurde mit einer ungewöhnlich hohen oder niedrigen Dosis an Kalziumazetat behandelt. Der Sponsor wurde kontaktiert die Eignung des Patienten für die Studie festzustellen. 15. Der Proband verwendete Over-the-counter-Produkte, die Kalzium enthielten. 16. Der Proband wurde aus der Studie MCI-196-A03 wegen therapiebedingter schwerer AEs ausgeschlossen. 17. Der Proband war auf Digoxin eingestellt. 18. Der Proband war auf Warfarin-Natrium eingestellt. 19. Der Proband hatte seine Einverständniserklärung zurückgezogen oder auf andere Art die Behandlung in MCI-196-A03 abgebrochen. 20. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht von sexueller

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktivität absahen oder ausreichende Kontrazeption betrieben, wurden ausgeschlossen. Frauen waren nicht schwanger (negativer Serum- β -HCG-Test zum Zeitpunkt des Screenings) oder lactierend zum Zeitpunkt des Screenings und mussten zustimmen angemessene Schritte auszuführen, um während der klinischen Studie nicht schwanger zu werden. Im Detail mussten sexuell aktive Probandinnen 2 oder mehr Jahre postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert sein oder eine akzeptierte Form der Kontrazeption (orale Kontrazeptiva für mindestens 3 Monate, ein Intrauterinpressar für mindestens 2 Monate oder verschiedene Barrieremethoden (z.B. Diaphragma oder eine Kombination aus Kondom und Spermizid) verwenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<i>Zentren</i> Die Studie wurde in 31 Dialysezentren (mit 18 Studienleitern) innerhalb der Vereinigten Staaten durchgeführt. <i>Forschungsauftragsunternehmen</i> Die Studie wurde durch i3 Research (früher: Ingenix Pharmaceutical Services) in Cary, North Carolina organisiert. Heidi Marks überwachte das Projekt und beaufsichtigte die Aussendienstteams als Projektmanager. Der medizinische Monitor war Dr. Istiklal Arian. Statistische Analysen wurden durch Flora Ayeni durchgeführt, der finale Bericht wurde durch Flora Ayeni und David Miller vorbereitet. <i>Sponsor</i> Mitsubishi Pharma Corporation 6-9 Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku Osaka 541-0046, Japan Mitsubishi's Studiendirektor war von 2002 bis März 2004 Dr. Tel Bekele. Von April 2004 bis Mai 2004 war Michael Pontecorvo Studiendirektor, von Juni 2004 bis Dezember 2004 war ReLoy LeNarz Studiendirektor. Von Januar 2005 bis zum Ende der Studie war Junichi Watanabe Studiendirektor. Nach Davé, Senior Projektmanager, und Amy Orlick, Projektmanager, waren operational verantwortlich für die Studie.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 500 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 2, 4, 6 oder 8 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten. Die Dosis entsprach der effektiven Dosis aus MCI-196-A03, die keine moderaten oder schweren behandlungsbedingten AEs zur Folge hatte. Über die Dosis wurde durch Untersucher und Sponsor in der finalen Untersuchung von MCI-196-A03 entschieden, nachdem der Proband seine Einverständniserklärung zu MCI-196-A04 gegeben hatte. <i>Intervention</i> Kalziumazetat (PhosLo[®])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Formulierung</i> Tablette zur oralen Aufnahme mit 667 mg Wirkstoff. <i>Anwendung</i> Dreimal täglich jeweils zu den Mahlzeiten in zuvor titrierter patientenindividueller Dosis (PPD, die Titration fand in MCI-196-A03 statt). Die Verwendung von Kalziumazetat entsprach der aktuellen Zulassung von Phosphatbindern zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels.
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	<i>Primärer Endpunkt</i> Die Analyse des primären Endpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert (Untersuchung 3 aus MCI-196-A03) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung). Diese Analyse wurde für die ITT-, die PP und die Completer-Population durchgeführt. Weiterhin wurde die Veränderung des Serumphosphatwertes von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studien) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population analysiert. Diese Analysen wurden auch für die PP- und die Completer-Population durchgeführt. <i>Sekundäre Endpunkte</i> Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studie) zum Studienende (Endpunkt) der folgenden Parameter: - PTH - Ca x P-Ionenprodukt - Kalzium - Harnsäure - Gesamtcholesterin - LDL - HDL - Triglyzeride - HbA1c - Serumglucose - Plasmainsulin - Kalziumscores - Kalziumvolumenscores aus EBCT Die beschriebenen Analysen wurden für die ITT-, die PP- und die Completer-Populationen durchgeführt. <i>Responderanalyse</i> Als Responder wurden Probanden klassifiziert, wenn sie eine Reduktion des Serumphosphat zum Basiswert von $\geq 15\%$ oder $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n.a.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da die Einschreibung für diese Studie abhängig war von der klinischen Einschätzung und dem Einverständnis der Patienten in MCI-196-A03, konnte eine Fallzahlplanung für diese Studie nicht angewandt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden Ad-Hoc-Analysen zur Identifizierung möglicher Sicherheitsrisiken durchgeführt; es ergaben sich hieraus keine analytischen oder Wirksamkeitsergebnisse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Da es sich hierbei um eine Extensionsstudie handelt, wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Die Probanden erhielten die Intervention, die sie auch in der Originalstudie erhalten hatten.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	n.a.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	n.a.
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	n.a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	n.a.
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?	Da es sich um eine Phase II-Langzeitsicherheitsstudie handelte, wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	n.a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sämtliche Testungen wurden mit einem zweiseitigen α -Fehler von 0,05 mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) durchgeführt, sofern nicht anders vermerkt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Varianz- oder Kovarianzanalysemodelle (ANOVA/ANCOVA) unter Einschluss von Effekten durch die Intervention oder das Zentrum. Das finale Modell, das für die Analyse der primären Wirksamkeitsparameter eingesetzt wurde, wurde auch für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zwecke der Analyse wurde als der Basiswert für diese Studie der Basiswert (Untersuchung 3) aus der MCI-196-A03-Studie verwendet. Als Untersuchung E1 wurde die Screening-Untersuchung aus dieser Extensionsstudie definiert. Dieser Wert wurde zudem, wo angegeben, als Basiswert verwendet. Die folgenden Studienpopulationen wurden zum Zweck der Analyse definiert: - <i>Intent-to-Treat</i> (ITT)-Population: alle Patienten, die die Einverständniserklärung der Extensionsstudie unterzeichnet hatten, die Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine Untersuchung nach der Aufnahme in die Studie vorwiesen. - Completer-Population: alle ITT-Probanden, die die sechsmonatige Extensionsstudie beendet hatten. - <i>Per-Protocol</i> (PP)-Population: alle ITT-Probanden ohne signifikante Protokollverletzungen/-abweichungen nach der Aufnahme in die Studie. - Sicherheitspopulation: alle Probanden, die die Einverständniserklärung der Extensionsstudie unterzeichnet hatten und die Studienmedikation erhielten. Die Analyse des primären Endpunktes untersuchte die Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert (Untersuchung 3 aus MCI-196-A03) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung). Diese Analyse wurde für die ITT-, die PP und die Completer-Population durchgeführt. Weiterhin wurde die Veränderung des Serumphosphatwertes von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studien) zum Ende (finale Untersuchung oder letzte Beobachtung) in der ITT-Population analysiert. Diese Analysen wurden auch für die PP- und die Completer-Population durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für jeden Interventionsarm mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt. Dies geschah für die ITT-, die PP- und die Completer-Populationen. Als Responder wurden Probanden klassifiziert, wenn sie eine Reduktion des Serumphosphat zum Basiswert von $\geq 15\%$ oder $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen. Der Anteil an Respondern gegenüber Nicht-Respondern wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Dies geschah zu allen Zeitpunkten. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter untersuchte die Veränderung von E1 (Screening-Untersuchung der vorliegenden Studie) zum Studienende (Endpunkt) bei anwendbaren Endpunkten. Die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mit Hilfe der gleichen Methoden durchgeführt wie die primäre Wirksamkeitsanalyse. Diese Analysen wurden für ITT-, PP- und Completer-Populationen durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: - Serumphosphat-Basiswert ($< 7,5$ mg/dl gegenüber $\geq 7,5$ mg/dl; $<$Median gegenüber $\geq$Median) - HbA1c-Basiswert ($< 6,5\%$ gegenüber $\geq 6,5\%$) Vergleiche zwischen den Interventionen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Diese Analysen wurden für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die ITT-Population durchgeführt. Die explorative Wirksamkeitsanalyse untersuchte die Veränderung des Serumphosphatspiegels von E1 zu Woche 1 bis 3, Monate 1 bis 6 (Woche 24) und der letzten Beobachtung in der ITT-Population. Die Response wurde für jeden Zeitpunkt und die letzte Beobachtung mit Hilfe einer ANOVA und Intervention, Zentrum und E1 als unabhängige Variablen für die ITT-Population modelliert. Es wurden 95 % Konfidenzintervalle (KIs) innerhalb der Behandlungen für jeden Zeitpunkt und die letzte Beobachtung bestimmt. Weiterhin wurden auch KIs für den paarweisen Vergleich zwischen den Interventionen bestimmt. Die <i>Least square</i> (LS)-Mittelwerte und ihre Standardfehler wurden zur Abschätzung dieser KIs verwendet. Ebenso wurden p-Werte für die KIs angegeben und der nominale Wert für Signifikanz wurde bei 0,05 fixiert. Dies wurde sowohl für die ITT-, die Completer- und die PP-Population durchgeführt. Die Sicherheitsparameter wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik als Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Bereiche für kontinuierliche und als prozentuale Frequenz für kategoriale Variablen angegeben. Die Sicherheitspopulation wurde für die Darstellung aller Sicherheitswerte herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: - Serumphosphat-Basiswert (<7,5 mg/dl gegenüber ≥7,5 mg/dl; <Median gegenüber ≥Median) - HbA1c-Basiswert (<6,5 % gegenüber ≥6,5 %) Vergleiche zwischen den Interventionen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Diese Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt.
-	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	<i>Colestilan</i> a) Extensionsstudie, es fand keine erneute Randomisierung statt. b) 14 Probanden erhielten die Intervention. c) 14 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 9 in der PP-Population und 6 in der Completer-Population. <i>Colestilan + Kalziumazetat</i> a) Extensionsstudie, es fand keine erneute Randomisierung statt. b) 10 Probanden erhielten die Intervention. c) 10 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 3 in der PP-Population und 6 in der Completer-Population. <i>Kalziumazetat</i> a) Extensionsstudie, es fand keine erneute Randomisierung statt. b) 14 Probanden erhielten die Intervention. c) 14 Patienten wurden in der ITT-Population analysiert, 10 in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der PP-Population und 8 in der Completer-Population.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-10)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm am 10. April 2003 an der Screening-Untersuchung teil, der letzte Proband beendete die Studie am 19. November 2004.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde plangemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

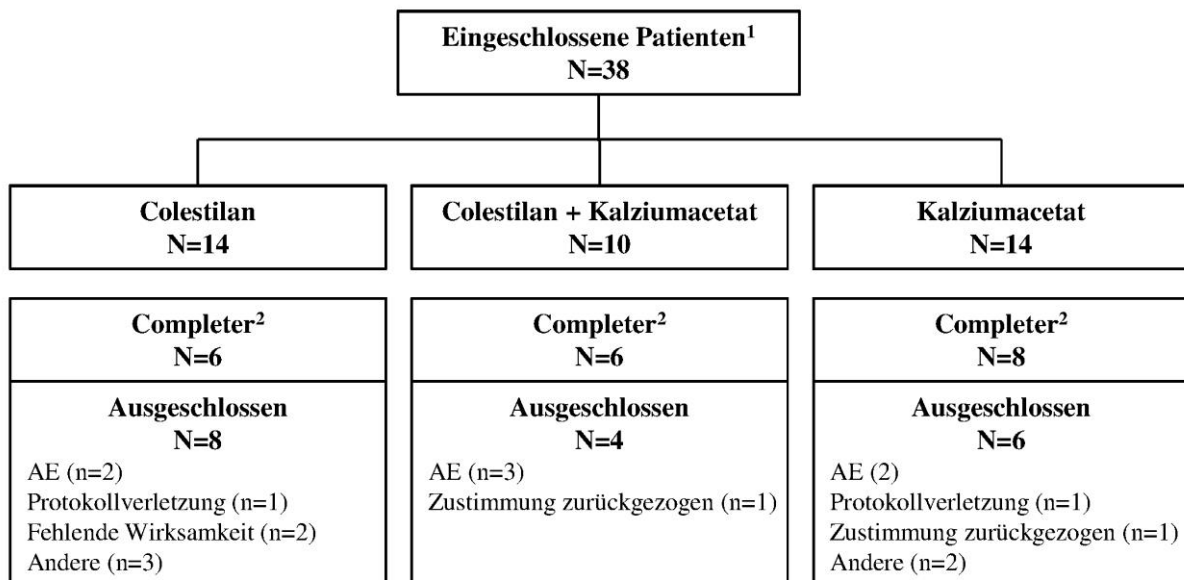


Abbildung 4-10: Patientenfluss MCI-196-A04

¹) Bei der Studie MCI-196-A04 handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MCI-196-A03, eine erneute Randomisierung fand nicht statt. Die Probanden erhielten weiterhin die Studienmedikation, die sie bereits in MCI-196-A03 erhalten hatten.

²) Alle ITT-Probanden, die die sechsmonatige Extensionsstudie beendet hatten.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-A05

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die überlegene Wirksamkeit von Colestilan gegenüber Placebo bei der Kontrolle von Serumphosphat bei Dialysepatienten mit chronischem Nierenversagen (CKD) im Stadium V zu demonstrieren. <i>Sekundäre Ziele:</i> • Die überlegene Wirksamkeit von Colestilan gegenüber Placebo bei der Kontrolle von Wirksamkeitsparametern (z.B. LDL-C, andere Lipidparameter, Parathormon (PTH), Kalzium, Ca x P) in Probanden mit CKD Stadium V auf Dialyse zu untersuchen • Die Sicherheit und Verträglichkeit von flexibel-dosiertem Colestilan zu evaluieren
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine Phase II, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit einer 12-wöchigen offenen Dosistitutionsphase (nach einer 4-5 wöchigen Auswaschphase für Phosphatbinder) gefolgt von einer 4-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetzungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (20. Juni 2008) - Änderung der oberen Altersgrenze von 80 Jahren - Auflockerung der Voraussetzung des Serumphosphatspiegels von < 6,5 mg/dl auf ein Level von <7,5 mg/dl - Verringerung des benötigten Serumphosphatspiegels am Ende der Washout-Periode (Woche -2 oder -1) von: - Mindestens 6,5 mg/dl und mindestens 15 % höher als beim Screening oder mindestens 8,0 mg/dl jederzeit während der Phosphatbinder Washout-Periode zu - Mindestens 6,0 mg/dl und mindestens 15 % höher als beim Screening oder mindestens 8,9 mg/dl jederzeit während der Phosphatbinder Washout-Periode UND mindestens 15 % höher als beim Screening
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	1. Der Proband konnte Lesen und war in der Lage die Einverständniserklärung zu verstehen und die Studienanweisungen zu befolgen. Der Proband hat die Einverständniserklärung unterzeichnet 2. Der Proband war männlich oder weiblich und mindestens 18 Jahre alt. 3. Der Proband besaß eine Diagnose für CKD Stadium V entsprechend der K/DOQI-Leitlinie und war auf Dialyse. 4. Der Proband war klinisch stabil auf Hämo- oder Peritonealdialyse für mindestens 3 Monate; nach

		Urteil des Untersuchers. 5. Der Proband war unter stabiler Serumphosphatkontrolle (nach Urteil des Untersuchers) mit Phosphatbinder-Therapie für mindestens 3 Monate vor dem Screening 6. Der Proband war auf stabilisierter Phosphatdiät, nach Maßgabe des Arztes. 7. Der Proband unterzog sich regelmäßiger Dialysebehandlung: a. Bei Probanden mit Hämodialyse musste diese dreimal wöchentlich in einer Krankenhaus- oder Zentrumssituation durchgeführt werden. Die Dauer musste 3 bis 5 Stunden oder bei High-Flux-Dialyse mindestens 2,5 Stunden, je nach Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums, betragen. b. Bei Probanden mit Peritonealdialyse musste entweder täglich eine automatisierte Peritonealdialyse (APD) oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD), beim letztgenannten mit mindestens drei Beutelwechseln pro Tag, durchgeführt werden. 8. Der Proband besaß einen Serumphosphatspiegel (durch das Zentrallabor gemessen) von weniger als 7,5 mg/dl während des Screenings. 9. Der Proband besaß einen Kalziumdialysatgehalt von zwischen 2 und 3,5 mEq/l, abhängig vom Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums. Der Kalziumdialysatgehalt musste während der Studie konstant bleiben. 10. Der Basiswert für Kt/V (Single-Pool) betrug mindestens 1,2 für Hämodialyse-Probanden und mindestens wöchentlich 1,8 für Peritonealdialyse-Probanden. 11. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Sexuell-aktive weibliche Probanden mussten zustimmen erforderliche Maßnahmen zu ergreifen, um während der Studiendauer nicht schwanger zu werden. 12. Männliche Probanden mussten zustimmen geeignete Verhütungsmaßnahmen während der Studiendauer zu treffen. <i>Zusätzliche Kriterien zum Beginn der offenen Dosistitrationsphase:</i> 13. Zu Woche -2 oder Woche -1 besaß der Proband einen Serumphosphatspiegel (gemessen im Zentrallabor) von $\geq 6,0$ mg/dl, der zudem mindestens 15 % höher als beim Screening lag oder Zu Untersuchung 2 (Woche -3) besaß der Proband einen Serumphosphatspiegel von $\geq 2,58$ mmol/l, der zudem mindestens 15 % höher als beim Screening lag <i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische

		Komorbiditäten, die seine Sicherheit substanziell gefährden könnten oder ihm einem unverhältnismäßigen Risiko aussetzen, signifikant mit der Studienprozedur interferieren würden oder ihn (nach Ansicht des Untersuchers) für die Aufnahme in die Studie ungeeignet erscheinen lassen. 2. Der Proband hatte einen Serumalbuminwert von <30,0 g/l. 3. Der Proband hatte einen PTH-Wert >1.000 pg/ml 4. Der Proband hatte einen Hämoglobinwert von >6 mg/dL 5. Der Proband besaß zum Zeitpunkt des Screenings oder allgemein eine Vorgeschichte mit Problemen der gastrointestinalen Motilität, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden oder gastrointestinale Unregelmäßigkeiten wie chronische oder schwere Obstipation, sigmoidaler Colitis, Ulzera oder bedeutender chirurgischer Eingriffe in den Gastrointestinaltrakt 6. Der Proband hatte eine Gallenobstruktion oder eine nachgewiesene Leberdysfunktion, d.h. Zirrhose, hepatorenales Syndrom oder hatte einen Leberfunktionstest mit Werten dreifach über dem Normalen für mindestens zwei der Messungen (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Transferase (AST), alkaline Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT). 7. Der Proband hatte einen positiven Test auf Antikörper des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 1 und 2. 8. Der Proband hatte einen positiven Test auf Hepatitis B Oberflächenantigen oder Hepatitis C Antikörper und einen hohen Transaminaselevel (>3-mal so viel wie das Oberlimit der Normalwertes) oder war positiv im PCR-Test. 9. Der Proband besaß eine Vorgeschichte klinisch relevanter schwerer Lactose-Intoleranz oder Sensitivität (nach Urteil des Untersuchers). 10. Der Proband besaß eine Vorgeschichte zu Alkoholmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Screening. 11. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 12. Der Proband besaß eine Vorgeschichte für Arzneimittel- oder sonstige Allergien, die einer Beteiligung an der Studie entgegen gestanden hätten. 13. Der Proband verwendete eines der folgenden Arzneimittel: a. Over-the-Counter (OTC)-Produkte, die Kalzium, Magnesium und Aluminium enthalten und/oder Nahrungsergänzungsmittel, die nicht während der Studienperiode abgesetzt werden konnten b. Colestyramin, Colestipol oder Colesevelam 14. Der Proband besaß einen temporären Katheter als Gefäßzugang und zeigte aktive Anzeichen einer Entzündung oder Infektion als Folge dieses Zugangs. 15. Der Proband sollte in den nächsten 6 Monaten eine Nierentransplantation erhalten.

		16. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder bei einem experimentellen biologischen Produkt innerhalb der letzten 90 Tage teilgenommen. 17. Bei Peritonealdialysepatienten: der Proband besaß eine Vorgeschichte an Peritonitis (innerhalb der letzten drei Monate).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 30 Zentren in den USA durchgeführt. Jedes Zentrum sollte mindestens 7 Probanden aufnehmen. <i>Sponsor der Studie</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku Tokyo 103-8405 Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention: Colestilan</i> <i>Formulierung</i> : Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 1 g Wirkstoff <i>Dosierung</i>: 3-mal täglich zu jeder Mahlzeit. Startdosis war 6 g/Tag (2 Tabletten 3-mal am Tag zu jeder Mahlzeit) für 3 Wochen. Danach konnte jede Woche ab- oder auftitriert werden. Die Dosis Colestilan reichte von 3 g/Tag bis 15 g/Tag. Das heißt Probanden erhielten 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten 3-mal am Tag zu jeder Mahlzeit. Titrationen wurden in Auf-oder Abstufungen von 3 Tabletten (3 g) pro Tag durchgeführt. Zulässige Dosen waren 3, 6, 9, 12, oder 15g am Tag. Die Dosistitration basierte auf dem Serumphosphatspiegel wie folgt: Bei einem Serumphosphatwert >5,5 mg/dl wurde die Dosis auftitriert. Bei einem Serumphosphatwert <3,5 mg/dl wurde die Dosis abtitriert. Bei einem Serumphosphatwert zwischen 3,5 und 5,5 mg/dl wurde die Dosis nicht verändert. <i>Intervention</i> : Placebo <i>Formulierung</i>: Filmtabletten zur oralen Aufnahme <i>Dosierung</i>: Identisch zu Colestilan Vor der doppelblinden Phase wurden Probanden am Ende von Woche 12 randomisiert, um entweder Placebo oder Colestilan zu erhalten. Es fand hier keine Dosistitration statt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	Primärer Endpunkt: Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 für Colestilan und Placebo. Sekundäre Endpunkte:

	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Veränderung von Woche 12 zu Woche 16 für andere Wirksamkeitsparameter (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin (TC), Triglyzeride, Serumkalzium, Ca x P-Produkt, Serum-PTH) - Veränderung vom Basiswert zu Woche 12 für flexibel dosiertes Colestilan in: Serumphosphat, Serumkalzium, Ca x P-Produkt, Serum-PTH, Harnsäure, C-reaktives Protein (CRP) - Die prozentuale Veränderung vom Basiswert zu Woche 12 für flexibel dosiertes Colestilan in: Triglyzeride, LDL-C, VLDL-C, HDL-C
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung basierte auf den folgenden Annahmen: - Die Standardabweichung der Veränderung des Serumphosphatwertes zum Basiswerts wäre $\leq 1,5$ mg/dl - Der Unterschied vom Basiswert zur letzten Beobachtung zwischen Colestilan und Placebo wäre $\geq 1,5$ mg/dl - α-Fehler von 5 % (zweiseitig) - Statistische Power von 90 % - 10 % Abbrecherrate bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation Unter der Voraussetzung, der Unterschied zu Woche 12 zwischen Colestilan und Placebo wäre mindestens 1,5 mg/dl mit einer Standardabweichung von 1,5 mg/dl und bei einem Signifikanzniveau von 5 % würden 25 Probanden pro Behandlungsgruppe benötigt. Eine Fallzahl von 200 Probanden wurde gewählt um mehr Informationen über die Sicherheit von Colestilan zu erhalten Diese Fallzahl ermöglichte darüber hinaus explorative Subgruppenanalysen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zu randomisieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Probanden wurden basierend auf einem Randomisierungsschlüssel randomisiert. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Zentren angelegt um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden einschreibt. Die Randomisierungsnummern wurde in den einzelnen Zentren sequentiell den Probanden zugeteilt, ausgehend von der niedrigsten Zahl, um sicherzustellen, dass die Randomisierung wie geplant ausgeführt wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zu randomisieren. Die probanden-spezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung

	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zu randomisieren.
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 + b) Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probanden-spezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde c) n.a. Die Entblindung wurde durch das IVRS System durchgeführt. Die Verblindung sollte nur im Falle eines medizinischen Notfalls aufgehoben werden. Es wurde empfohlen, dass ein Vertreter von Mitsubishi vor der Entblindung konsultiert wird. Datum und Grund hierfür sollten klar aufgeführt werden. Die Entblindung führte zudem zum unmittelbaren Abbruch der Studie für den jeweiligen Probanden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Primäre Analyse:</i> Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der ITT2 Population. Die Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 wurde mit Hilfe eines ANCOVA Tests, mit Behandlung und Zentrum als Faktoren und Serumphosphat als Kovariate, analysiert. Hierbei wurde ein 2-seitiges 5 % Signifikanzniveau verwendet. Die <i>least squares</i> (LS)-Mittelwerte, die Differenz von Colestilan verglichen zu Placebo, das 95 % Konfidenzintervall (KI) für die Differenz und der korrespondierende p-Wert, der sich durch die Kovarianzanalyse ergab, wurden dargestellt Ein Test für Behandlung-nach-Zentrum Interaktion wurde mit einem 10 % Level mit Hilfe desselben Modells wie bei der primären Analyse durchgeführt, mit der Hinzufügung des Terms der Behandlung-nach-Zentrum Interaktion. Wenn eine Evidenz der Behandlung-nach-Zentrum Interaktion vorlag, wurde diese weiter analysiert mit Hilfe von Zentrum-Zusammenfassungen und graphischen Darstellungen. Wenn keine Signifikanz vorlag, wurde die Interaktion aus dem Modell entfernt. Die Voraussetzungen einer Normalität und Homogenität der Varianz für das ANCOVA Modell wurde mit Hilfe eines Shapiro-Wilk's Test mit graphischen Darstellungen der Residuen versus angepassten Werten und dem Levene's Test für konstante Varianz untersucht. Wenn Daten nicht normal

		verteilt waren oder keine konstante Varianz über die Behandlungsgruppen vorlag, sollte eine logarithmische Transformation angewendet werden. Wenn weder Originaldaten noch logarithmisch-transformierte Daten die Voraussetzungen erfüllten, sollte die Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 mit einem Wilcoxon Rangsummen-Test analysiert werden. <i>Sekundäre Analyse:</i> Serumphosphatspiegel (absolute Werte und Veränderung zum Basiswert) wurden deskriptiv zusammengefasst über Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum je Behandlungsgruppe zu jeder Untersuchung und in Woche 16 (LOCF) für die ITT2 und PP2 Populationen. Für den Vergleich zwischen Colestilan und Placebo in den ITT2- und PP2-Populationen wurden die sekundären Wirksamkeitsendpunkte Serumkalzium, Ca x P-Produkt, Serum-PTH, TC, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Harnsäure, und CRP als Veränderung von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF) zusammengefasst und analysiert, wie es bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben wurde Für den Vergleich zwischen Colestilan und Placebo in den ITT1- und PP1-Populationen wurden die sekundären Wirksamkeitsendpunkte Serumphosphat, Serum-LDL-C, HDL-C, VLDL-C, Serumkalzium, Ca x P-Produkt, Serum-PTH, TC, Triglyzeride, Harnsäure, und CRP als Veränderung von Baseline nach Woche 12 (LOCF) zusammengefasst und analysiert, wie es bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben wurde
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Responder Analyse</i> Die Häufigkeit und Prozentzahl der Responder wurden für Colestilan bei jedem Besuch bis Woche 12 für die ITT1 und PP1 Population zusammengefasst. Für Responder mit einem Serumphosphatspiegel von $\leq 5,5$ mg/dl wurde die Zeit bis zum Response nach Behandlungsgruppe für die ITT1 und PP1 Population zusammengefasst. Zeit bis zum Response wurde definiert als die Zeit (in Tagen) vom Basiswert bis zum Punkt an dem der Proband als Responder identifiziert wurde. Wenn ein Proband frühzeitig die Studie abbrach ohne einen Serumphosphatspiegel von $\leq 5,5$ mg/dl zu erreichen, wurde der Proband am Abbruchdatum zensiert. Wenn ein Proband Woche 12 erreichte ohne ein Responder zu werden, wurde er in Woche 12 zensiert. Subgruppenanalyse Zusammenfassende Tabellen für Serumphosphat und die Analyse sind für die folgenden Subgruppen (zum Basiswert) präsentiert: • Serumphosphat am Basiswert (< 7.5 mg/dl, ≥ 7.5 mg/dl) • Serumphosphat Woche 12 (< 5.5 mg/dl, ≥ 5.5 mg/dl) • Dialysetyp (PD, HD) • Diabetiker/Nicht-Diabetiker. Die Subgruppenanalyse nach Phosphatspiegel in Woche 12 war nur für die ITT2 Population anwendbar. Die zusammenfassenden Tabellen für LDL-C und die Analyse wurden für die folgenden Subgruppen präsentiert:

		• LDL-C Basiswert (< 70 mg/dl, ≥ 70 mg/dl) • LDL-C Basiswert (< 100 mg/dl, ≥ 100 mg/dl).
-	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	<i>Offene Dosistitrationsphase</i> a) Es fand keine Randomisierung statt b) Intervention, n=245 c) analysiert, n=241 <i>Placebokontrollierte Absetzungsphase</i> a) Randomisierung, n= 169 b) Intervention, n= 169 - Colestilan, n= 85 - Placebo, n= 84 c) analysiert, n= 161 - Colestilan, n=82 - Placebo, n= 79
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-11)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm an der ersten Screening-Untersuchung am 05 Sep 2007 teil, der letzte Proband vollendete die letzte Studienuntersuchung am 17 Sep 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

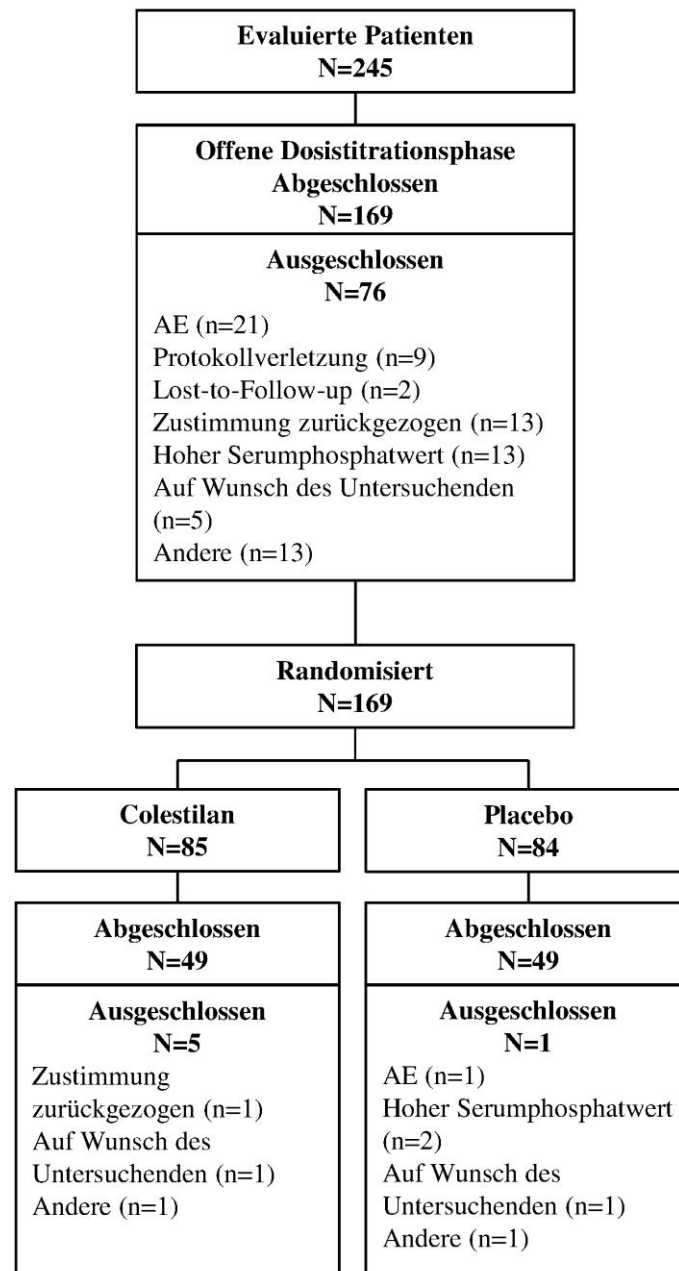


Abbildung 4-11: Patientenfluss MCI-196-A05

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-E06

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirkung von festgelegten Dosen Colestilan auf den Serumphosphatspiegel und auf die Sicherheit sowie Verträglichkeit von Colestilan bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung mit Hyperphosphatämie. Die primäre Wirksamkeitsanalyse untersuchte die Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 3 oder zur letzten Beobachtung in der Intent-to-Treat (ITT) Population
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelte es sich um eine Phase II, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Fixdosis-Studie, die aus einer 2-wöchigen Auswaschphase gefolgt von einer 3-wöchigen Behandlungsperiode bestand. Wenn während der Washout-Periode ein Serumphosphatwert von 2,9 mmol/l oder mehr erreicht wurde, konnte der Patient direkt für den Basiswert evaluiert und anschließend randomisiert werden (vorausgesetzt er erfüllte die Ein-Ausschlusskriterien) Die Washout-Periode konnte bis zu 1 Woche verlängert werden, wenn Serumphosphatwerte nicht den qualifizierenden Wert (2,1 mmol/l (6,5 mg/dl) und eine 15 %ige Steigerung seit der Screening-Untersuchung) vor der Randomisierung erreichten. Nach der Qualifizierung und Erhaltung sowie Überprüfung der Laborergebnisse der Serumphosphatwerte, wurden geeignete Probanden randomisiert, um in die doppelblinde Behandlungsphase mit 3 g, 6 g, oder 9 g Colestilan pro Tag bzw. Placebo für 3 Wochen einzutreten. Patienten mit einem Hämodialyse-Zeitplan Montag-Mittwoch-Freitag wurden mittwochs oder freitags randomisiert. Patienten mit einem Zeitplan Dienstag-Donnerstag-Samstag wurden donnerstags oder samstags randomisiert. Während der Behandlungsphase wurden Patienten wöchentlich über den Verlauf von 3 Wochen untersucht. Patienten mussten sich während der Studie 3 wöchentlichen Hämodialysebehandlungen von jeweils 3-5 Stunden unterziehen Die Sicherheit wurde bei jeder Untersuchung anhand von spontan auftretenden unerwünschten Ereignissen (AE) und Vitalwerten; Laborwerten bei Baseline und allen anderen Untersuchungen; 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) bei Baseline und letztem Besuch; und körperlicher Untersuchung bei Baseline und letztem Besuch untersucht. Der primäre Endpunkt war die Abnahme des Serumphosphatspiegels. Phosphatwerte wurden während der Behandlungsphase wöchentlich untersucht. Probanden nahmen an einem Screening (Untersuchung 1, Woche - 2), einer Washout-Untersuchung (Untersuchung 2, Woche - 1), einer Baseline-Untersuchung (Untersuchung 3), und Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in Woche 1, 2 und 3 (Untersuchungen 4, 5 und 6) teil.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (13. Mai 2003) Veränderung von Klausel 9 des Protokolls. Basierend auf Empfehlungen des lokalen Ethikkomitees (Italien) wurde die Klausel erweitert, um die Rolle des Untersuchers und Sponsors bei Einreichung und Untersuchung potenzieller Publikationen klarzustellen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband konnte Lesen und war in der Lage die Einverständniserklärung zu verstehen und die Studienanweisungen zu befolgen. Der Proband hat die Einverständniserklärung unterzeichnet. 2. Der Proband war männlich oder weiblich und zwischen 18-80 Jahre alt. 3. Der Proband besaß die Diagnose einer terminalen Nierenerkrankung. 4. Der Proband war klinisch stabil auf Hämodialyse für mindestens 3 Monate. 5. Der Proband war unter stabiler Serumphosphatkontrolle mit Kalziumazetat-, Kalziumkarbonat-, Kalziumzitat- oder Sevelamer-Monotherapie für mindestens 3 Monaten. 6. Der Proband war bereit sich dreimal wöchentlich einer Hämodialyse in ein Krankenhaus- oder Zentrums Umgebung zu unterziehen. Die Dauer der Behandlung musste, je nach Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums, 3-5 Stunden betragen. 7. Der Proband besaß einen Serumphosphatgehalt von weniger als 2,1 mmol/l beim Screening. 8. Der Proband besaß einen Kalziumdialysatgehalt von zwischen 1 und 1,75 mmol/l, abhängig vom Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums. Der Kalziumdialysatgehalt musste während der Studie konstant bleiben. 9. Der Proband war auf stabilisierter Phosphatdiät, nach Maßgabe des Arztes. 10. Der Basiswert für Kt/V (Single-Pool) betrug mindestens 1,05. 11. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Sexuell-aktive weibliche Probanden mussten zustimmen erforderliche Maßnahmen zu ergreifen, um während der Studiendauer nicht schwanger zu werden. <i>Zusätzliche Kriterien zur Randomisierung nach Untersuchung 5 (Basiswert-Untersuchung)</i> 12. der Proband besaß einen Serumphosphatspiegel (gemessen im Zentrallabor) von $\geq 2,1$ mmol/l, der zudem mindestens 15 % höher als beim Screening lag oder der Serumphosphatspiegel war $\geq 2,9$ mmol/L während der Washout-Periode <i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband hatte Diabetes mit schwerwiegender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		peripherer vaskulärer Erkrankung, mit oder ohne Amputation. 2. Der Proband benötigte eine Kombinationstherapie zur Phosphatkontrolle (z.B. Kalziumazetat, Kalziumkarbonat oder Kalziumzitrat in Kombination mit Sevelamer). 3. Der Proband hatte einen body mass index (BMI) $\leq 16,0 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ oder einen Albuminwert $< 30 \text{ g/l}$. 4. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 5. Der Proband litt an: - symptomatischen ventrikulären Tachyarrhythmien, - symptomatischer instabiler kardio- und zerebrovaskulären ischämischen Erkrankung - instabiler Angina. 6. Der Proband litt an Problemen der gastrointestinalen Motilität, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden. 7. Proband litt an einer sigmoidalen Colitis und/oder besaß eine Vorgeschichte bedeutender chirurgischer Eingriffe in den Gastrointestinaltrakt. 8. Der Proband hatte Blutungstendenzen (unerklärte schwere Blutungen/Verletzungen nach leichtem Trauma). 9. Der Proband hatte eine nachgewiesene Leberdysfunktion, d. h. Hepatitis, Zirrhose, hepatorenales Syndrom oder hatte einen Leberfunktionstest mit Werten dreifach über dem Normalen für mindestens zwei der Messungen (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Transferase (AST), alkaline Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)). 10. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung teilgenommen. 11. Der Proband litt trotz medizinischer Intervention an starker Hypertonie 12. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten, indiziert durch Krankenhauseinweisung innerhalb von 2 Wochen vor Screening, Vorgeschichte, körperlicher Untersuchung, EKG, oder Laboruntersuchungen. Einbegriffen (nicht ausschließlich) waren klinisch signifikante Lungenerkrankungen, HIV-Infektionen, AIDS oder andere systemische Erkrankungen. 13. Der Proband besaß eine Vorgeschichte klinisch relevanter Laktose-Intoleranz oder Sensitivität 14. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter, die sich nicht an eine adäquate Schwangerschaftsverhütung halten. Frauen sollten zur Zeit des Screenings nicht stillen oder schwanger sein (bestimmt anhand von negativen Serum b-HCG oder mind. 2 jähriger Menopause) 15. Der Proband besaß eine Vorgeschichte zu Alkoholmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Screening. 16. Der Proband verwendete eines der folgenden Arzneimittel: - Over-the-Counter (OTC)-Produkte, die Kalzium, Magnesium und Aluminium enthalten und/oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																		
		- Nahrungsergänzungsmittel, die nicht während der Studienperiode abgesetzt werden konnten 17. Der Proband besaß einen temporären Katheter als Gefäßzugang 18. Der Proband verwendete eines der folgenden Arzneimittel: - Herzglykoside - Cumarin-Typ Antikoagulans-Therapie - Serumphosphatsenkende Medikamente - Iopansäure - Cholestyramin - Colestipol 19. Der Proband sollte in den nächsten 3 Monaten eine Nierentransplantation erhalten																																																		
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 23 Zentren in Ungarn, Italien, Mazedonien, Polen, Serbien und Montenegro durchgeführt. Aufgrund des lokalen Genehmigungsverfahrens wurden keine Patienten in ungarischen Zentren rekrutiert. <i>Sponsor der Studie</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku Tokyo 103-8405 Japan Tel: + 81 (0) 3 3241 4739 Fax: + 81 (0) 3 3241 4757																																																		
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<table><tr><th>Treatment Group</th><th>Study Drug</th><th>Breakfast</th><th>Lunch</th><th>Dinner</th></tr><tr><td></td><td></td><td colspan="3">Number of Tablets</td></tr><tr><td>MCI-196 3 g</td><td>MCI-196</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>MCI-196 6 g</td><td>MCI-196</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>MCI-196 9 g</td><td>MCI-196</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>MCI-196</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr></table> Patienten wurden randomisiert auf tägliche Dosen von 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan bzw. Placebo. Colestilan wurde als 500 mg Tablette verabreicht. Die Dosis betrug 3-mal täglich 6 Tabletten, direkt nach dem Frühstück, Mittagessen und Abendessen. Die Tabletten wurden wöchentlich jeweils zu Untersuchung 3, 4 und 5 an die Patienten vergeben.	Treatment Group	Study Drug	Breakfast	Lunch	Dinner			Number of Tablets			MCI-196 3 g	MCI-196	2	2	2		Placebo	4	4	4	MCI-196 6 g	MCI-196	4	4	4		Placebo	2	2	2	MCI-196 9 g	MCI-196	6	6	6		Placebo	0	0	0	Placebo	MCI-196	0	0	0		Placebo	6	6	6
Treatment Group	Study Drug	Breakfast	Lunch	Dinner																																																
		Number of Tablets																																																		
MCI-196 3 g	MCI-196	2	2	2																																																
	Placebo	4	4	4																																																
MCI-196 6 g	MCI-196	4	4	4																																																
	Placebo	2	2	2																																																
MCI-196 9 g	MCI-196	6	6	6																																																
	Placebo	0	0	0																																																
Placebo	MCI-196	0	0	0																																																
	Placebo	6	6	6																																																
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	<i>Primärer Endpunkt</i> Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert bis Endpunkt, bestimmt im Zentrallabor. Der Serumphosphatspiegel wurde bei jeder Untersuchung gemessen. <i>Sekundärer Endpunkt</i> - Veränderung für andere Wirksamkeitsparameter: LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Serumkalzium, Ca x P-Produkt, iPTH, Harnsäure																																																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1, (01. Mai 2003-Ungarn) Diese Änderung erlaubte eine häufigere Messung von Serumphosphat als zusätzliche Sicherheitsmessung. Phosphat konnte im lokalen Labor bis zu 3-mal pro Woche gemessen werden. Aufgrund des lokalen Genehmigungsverfahrens wurden jedoch keine Patienten in ungarischen Zentren rekrutiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung basierte auf den folgenden Annahmen: - Die Standardabweichung der Veränderung des Serumphosphatwertes zum Basiswerts wäre $\leq 0,5$ mmol/l - Der Unterschied vom Basiswert zur letzten Beobachtung zwischen 6 g Colestilan und Placebo wäre $\geq 0,5$ mmol/l - α-Fehler von 5 % (zweiseitig) - Statistische Power von 90 % - 10 % Abbrecherrate bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation Unter der Voraussetzung, der Unterschied zum Basiswert zwischen 6 g/Tag Colestilan und Placebo wäre mindestens 0,5 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,5 mmol/l und bei einem Signifikanzniveau von 5 % würden 22 Probanden pro Behandlungsgruppe benötigt. Die Fallzahl von 320 Probanden würde, unter der Berücksichtigung einer 10% Abbrecherrate vor der ersten Wirksamkeitsbeobachtung, eine Power von ca. 90% haben, um diesen Unterschied gegenüber der Placebogruppe festzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein Randomisierungsschlüssel, hergestellt von i3 Research, wurde verwendet um Probanden zu randomisieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Probanden wurden im 1:1:1:1-Verhältnis auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einem Randomisierungsschlüssel, der durch i3 Research generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Zentren angelegt, um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden einschreibt. Die Randomisierungsnummern wurden in den einzelnen Zentren sequentiell den Probanden zugeteilt, ausgehend von der niedrigsten Zahl, um sicherzustellen, dass die Randomisierung wie geplant ausgeführt wurde.
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	Die Studienmedikation wurde durch Fisher Clinical Services UK Ltd verpackt und in opaken Blisterstreifen zur Verfügung gestellt. Jeder Streifen enthielt einen Tagesvorrat an Tabletten (18 Stück). Sieben Streifen (ein 1-Wochen-Vorrat) wurden feuchtigkeitsdichte Folientasche gepackt, die Tasche wurde anschließend versiegelt und einen weißen, äußeren Karton verpackt. Drei wöchentliche Kartons wurden in einen größeren weißen Karton (das „patient kit“) verpackt. Dieses patient kit enthielt eine ausreichend große Studienmedikation für den Patienten für die gesamte Behandlungsphase (drei Wochen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sämtliche Arzneimittelvorräte sollten an einem sicheren und verschlossenen Ort und unter geeigneten Umgebungsbedingungen über den gesamten Zeitraum der Studie aufbewahrt werden. Die Medikation sollte nur durch den Apotheker, den Untersuchenden oder eine qualifizierte Person unter Aufsicht des Untersuchenden ausgegeben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Medikation wurde auf wöchentlicher Basis an die Probanden verteilt (jeweils zu den Untersuchungen 3, 4 und 5). Alle Arzneimittelpackungen waren beschriftet. Die Beschriftung enthielt die Studiennummer, den Randomisierungscode, Anweisungen zur Anwendung und zur Aufbewahrung. Die Probandennummer und -initialen wurden auf dem <i>patient kit</i> , der wöchentlichen Packung und dem Taschenetikett vermerkt.
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+b) Durch die verwendeten Verpackungen war es Probanden und denjenigen, die die Intervention durchführten, nicht möglich Placebo- und Colestilan-Tabletten zu unterscheiden c) n.a. Der Untersucher besaß Informationen für alle Probanden in der placebokontrollierten Absetzungsphase, die es ermöglichten die Verblindung aufzuheben. Diese Informationen (Behandlung Dosis) waren auf entschlüsselten Karten mit Rubbelfeldern zu finden. Die Verblindung sollte nur im Falle eines medizinischen Notfalls aufgehoben werden Datum und Grund hierfür sollten klar im elektronischen Fallbericht (eCRF) aufgeführt werden. Die Entblindung führte zudem zum unmittelbaren Abbruch der Studie für den jeweiligen Probanden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Analysen wurden mit der SAS Version 6.12 für Windows vom i3 Data Services Biostatistics Department durchgeführt. Alle Daten wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Außerdem, wenn möglich, wurde eine Spaltenspalte hinzugefügt um alle Patienten zusammenzufassen. Wenn zutreffend, wurden Daten nach Untersuchung und Behandlungsgruppe zusammengefasst. In zusammenfassenden Tabellen von kontinuierlichen Variablen, wurden Minimum und Maximum Statistiken mit derselben Dezimalstelle wie die Originaldaten angegeben. Der arithmetische Mittelwert, Median und Standardabweichung (SD) erhalten eine Nullstelle mehr als die Originalwerte. In den zusammenfassenden Tabellen für kategorische Variablen wurden Anzahl und Prozentzahlen verwendet. Alle Hypothesentests wurden auf einem 5 %igen, zweiseitigen Signifikanzniveau durchgeführt. P-Werte wurden auf drei Dezimalstellen aufgerundet- p-Werte kleiner als 0,001 wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		als 0,001 angezeigt. Die <i>Intent-to-Treat</i> (ITT)-Population bestand aus allen Probanden, die eine Randomisierungsnummer erhielten, Studienmedikation einnahmen, und mindestens 1 Wirksamkeitswert nach der Randomisierung besaßen. Die <i>Per Protocol</i> (PP)-Population bestand aus allen ITT Probanden ohne signifikante Protokollverletzungen. Die <i>Completer</i>-Population (CP) enthielt alle Patienten, die eine Randomisierungsnummer erhielten, Studienmedikation einnahmen, und die Studie beendeten (Daten von Untersuchung 6 vorhanden). Die <i>Per-Protocol sub-group</i> (PPSG) enthielt alle Probanden die sich, basierend auf Serumphosphatwerten, für die Randomisierung qualifizierten. Die Sicherheitspopulation bestand aus allen randomisierten Probanden, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. . Die ITT-Population wurde als die primäre Analysepopulation angesehen. PP-, PPSP- und <i>Completer</i>-Populationen wurden zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse benutzt. Probanden, die vor der dritten Untersuchung (Basiswert) abbrachen, wurden nicht randomisiert und wurden in keine Analysepopulation eingeschlossen. Ihre Daten wurden nur in der Datenauflistung präsentiert. Randomisierte Probanden, die nach dem der dritten Untersuchung abbrachen, wurden eingeschlossen. Daten für primäre und sekundäre Endpunkte für Probanden, die vor der sechsten Untersuchung (Woche 3) abbrachen, wurden durch <i>last observation carried forward</i> (LOCF) ersetzt. Die primäre Wirksamkeit (Veränderung des Serumphosphatspiegels von Baseline zu Endpunkt) wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Hierbei wurden Behandlung und Zentrum als unabhängige Variablen und Serumphosphat als Kovariate verwendet. Jede Dosis Colestilan wurde mit dem Placebo verglichen. Die <i>least squares</i> (LS) und Konfidenzintervalle (KI) für die Differenz, wurden dargestellt. Die sekundäre Wirksamkeit wurde mit Hilfe einer ANOVA mit Behandlung und Zentrum als unabhängigen Variablen untersucht. Jede Dosis Colestilan wurde mit dem Placebo verglichen. Die <i>least squares</i> (LS) und Konfidenzintervalle (KI) für die Differenz, wurden dargestellt. Die Studie war nicht gepowert um Unterschiede zwischen den 3 Dosen Colestilan zu finden; allerdings wurde dieser Vergleich für primäre und sekundäre Variablen als exploratorischer Vergleich informativ präsentiert. Die zugrundeliegenden Annahmen wurden mit Hilfe von residualen und zusammenfassenden Statistiken überprüft.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Responderanalysen durchgeführt, in denen Response als eine der folgenden gewertet wurde: 1. eine Abnahme des Serumphosphatspiegels gegenüber dem Basiswert von 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. eine 15 %ige Reduktion des Serumphosphatspiegels; 3. ein Serumphosphatspiegel von $\leq 1,6$ mmol/l (5,0 mg/dl); 4. eine der oben genannten Definitionen Die Anzahl der Responder/Nicht-Responder in jeder Behandlungsgruppe wurde für jede Responder-Definition des zusammengefasst mit Hilfe von Häufigkeitsverteilungen und relativen Anteilen. Mit Hilfe normaler Approximation wurden für die letzte Beobachtung 95 % KI um den Unterschied des relativen Anteils der Responder für jede Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo konstruiert. Wenn eine kleine Anzahl von Respondern (<4) innerhalb einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden, wurde die exakte Methode basierend auf einer binominalen Verteilung zur Konstruktion des KI benutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde für die Analyse der Vergleiche zwischen jeder Dosis Colestilan und Placebo bei der letzten Beobachtung benutzt.
-	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	a) Randomisierung, n=120 b) Intervention, n=120 • Colestilan 3 g, n=29 • Colestilan 6 g, n=30 • Colestilan 9 g, n=32 • Placebo, n=29 c) ITT-Analyse, n=120 • Colestilan 3 g, n=29 • Colestilan 6 g, n=30 • Colestilan 9 g, n=32 • Placebo, n=29
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm an der ersten Screening-Untersuchung am 04. April 2003 teil, der letzte Proband vollendete die letzte Studienuntersuchung am 24. Juli 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

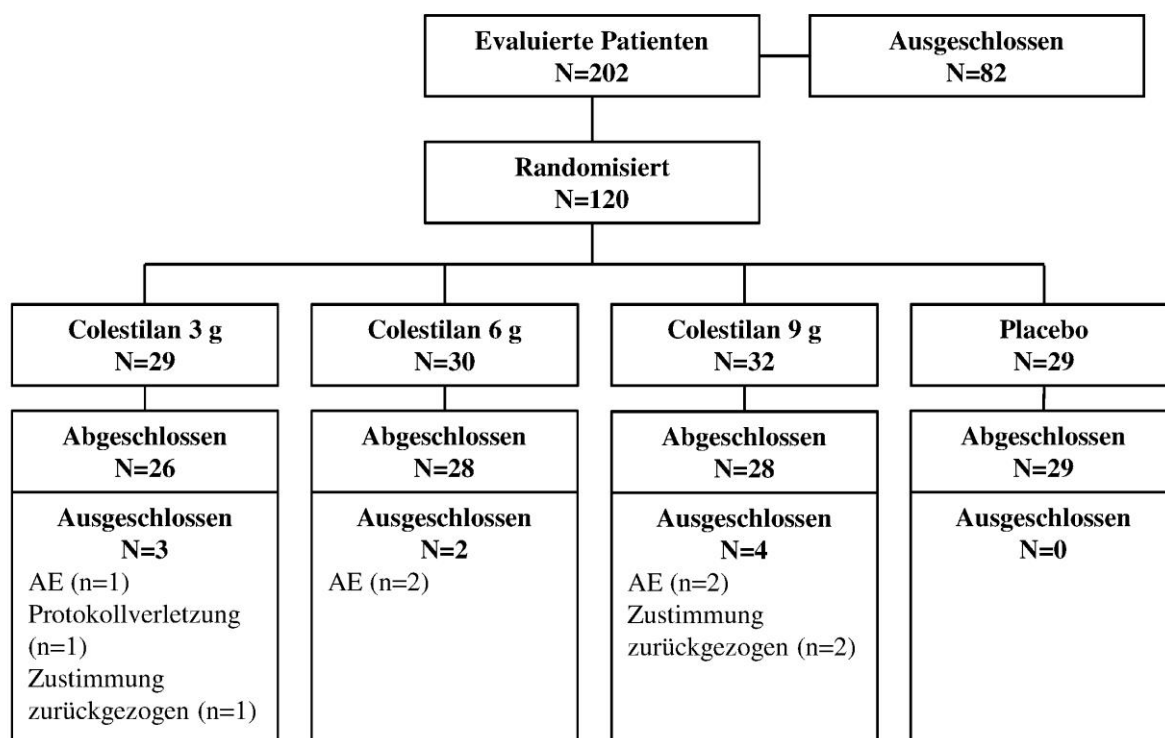


Abbildung 4-12: Patientenfluss MCI-196-E06

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-E07

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei dieser Studie handelte es sich um eine konfirmatorische Phase III-Studie, die die längerfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Colestilan in der Behandlung der Hyperphosphatämie (und Dyslipidämie) charakterisieren sollte. Das primäre Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Colestilan gegenüber Placebo in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Patienten mit CKD Stadium 5 auf Dialyse zu demonstrieren. Die sekundären Zielen der Studie waren: - Die Überlegenheit von Colestilan gegenüber Placebo in der Kontrolle weiterer Wirksamkeitsparameter bei Patienten mit CKD Stadium 5 auf Dialyse zu demonstrieren, wie z.B.: - Serum-LDL-C - andere Serumlipidparameter (Gesamtcholesterin, HDL-C), Triglyzeride) - Serum-iPTH - Serumkalzium - Serum Ca x P - Die Sicherheit und Verträglichkeit flexibel dosierten Colestilans gegenüber Sevelamerhydrochlorid zu bestimmen. - Die Wirksamkeit flexibel dosierten Colestilans gegenüber Sevelamerhydrochlorid zu bestimmen. - Die mittlere Tagesdosis von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid zu bestimmen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, multizentrierte Phase III-Studie. Die Studie bestand aus drei aufeinanderfolgenden Perioden: einer 1-4-wöchigen Phosphatbinder-Auswaschphase, einer 12-wöchigen, offenen, randomisierten, Flexiblen-Dosis-Periode im Parallelgruppen-Design zum Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid und einer 4-wöchigen doppelt verblindeten, placebokontrollierten Absetzungsperiode zum Vergleich von Colestilan und Placebo. Geplant wurde 320 Probanden für die Studie zu randomisieren, jeweils 160 Probanden pro Gruppe. Während der 1-4-wöchigen Auswaschperiode wurde sämtliche Phosphatbinder-Medikation abgesetzt und es wurde keine Studienmedikation verabreicht. Anschließend an die Auswaschphase wurde eine 12-wöchige, offene, randomisierte, Flexible-Dosis-Periode im Parallelgruppen-Design zum Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid durchgeführt. Geeignete Probanden wurden im 1:1 Verhältnis auf die offene, aktive Behandlung mit entweder Colestilan oder Sevelamerhydrochlorid randomisiert. Die Startdosis für alle Probanden, die auf Colestilan randomisiert wurden, betrug 6 g pro Tag. Die Startdosis der Probanden, die auf Sevelamerhydrochlorid randomisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden, war abhängig vom Basiswert des Serumphosphatspiegels, d.h. betrug der Serumphosphatspiegel $\leq 2,42$ mmol/l, erhielten die Probanden 2,4 g Sevelamerhydrochlorid; betrug der Serumphosphatspiegel $> 2,42$ mmol/l erhielten sie 4,8 g Sevelamerhydrochlorid. Dosistitration (auf oder ab) war alle drei Wochen erlaubt um einen Serumphosphatspiegel von zwischen 1,13 und 1,78 mmol/l zu erreichen bzw. zu aufrechtzuerhalten, jedoch nur bis zu einem Maximum von 15 Tabletten pro Tag. An die offene Periode schloss sich eine 4-wöchige placebokontrollierte Absetzungsperiode an. Hierzu wurden die Probanden in der Colestilan Gruppe re-randomisiert um entweder ihre bisherige Dosis von Colestilan oder Placebo zu erhalten. Die Probanden wurden entsprechend ihres Serumphosphatspiegels zu Woche 11 in eine von 2 Kategorien restratifiziert: $\leq 1,78$ mmol/l oder $> 1,78$ mmol/l. Nach Abschluß der Studie (dem Ende der offenen Periode für Probanden in der Sevelamerhydrochlorid-Gruppe oder das Ende der placebokontrollierten Phase in der Colestilan-Gruppe) konnten geeignete Probanden in die Langzeitsicherheitsstudie MCI-196-E10 ("A Phase III, Multi-centre, Open-label, Flexible Dose, Long-term Safety Study of MCI-196 in CKD Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Comparison With Sevelamer)") aufgenommen werden. Interimanalyse waren weder geplant, noch wurden welche durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (16. April 2008): - Verlängerung der Studiendauer - Anzahl der Studienorte und Anzahl der Probanden pro Studienort wurde wegen der Aufnahme eines weiteren Studienzentrums angepasst - Aufnahme des Hinweises, dass dialysebedingte unerwünschte Ereignisse nicht mehr berichtet werden müssen - Aufnahme des Hinweises, dass verschiedene Gründe der Hospitalisierung nicht mehr berichtet werden müssen Amendment 3 (11. Juni 2008): - Verlängerung der Studiendauer - Veränderung der Einschlusskriterien aufgrund zu hoher Anzahl ausgeschlossener Probanden im Screening. Senkung des nötigen Serumphosphatspiegels, jedoch gleichzeitig Einführung eines weiteren Einschlusskriteriums (Serumphosphatspiegel muss mindestens 15 % höher liegen als zum Screening-Wert) um abzusichern, dass die eingeschlossenen Probanden auf die Phosphatbindertherapie reagieren. - Verzicht auf ein Oberlimit des Alters bei den Einschlusskriterien. - Anpassung der CKD-Definition in den Einschlusskriterien an die antizipierte Änderung der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)-Leitlinie. - Reduktion der stabilen Serumphosphatkontrolle vor der Screening-Untersuchung auf einen Monat. - Anpassung des Ausschlusskriteriums des Serum-iPTH-Spiegels in Berücksichtigung der weiten Variation dieses

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Parameters - Anpassung des Ausschlusskriteriums über Hepatitis und Hepatitis B und C, da es unverhältnismäßig restriktiv war. - Die Behandlung mit Cinacalcet wurde erlaubt. Jedoch musste die Dosis innerhalb der Behandlungsphase stabil gehalten werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien (zu Screening bzw. Basiswert)</i> 1. Der Proband konnte Lesen und war in der Lage die Einverständniserklärung zu verstehen und die Studienanweisungen zu befolgen. Der Proband hat die Einverständniserklärung unterzeichnet. 2. Der Proband war männlich oder weiblich und mindestens 18 Jahre alt. 3. Der Proband besaß eine Diagnose für CKD Stadium V entsprechend der K/DOQI-Leitlinie und war auf Dialyse. 4. Der Proband war klinisch stabil auf Hämo- oder Peritonealdialyse für mindestens 3 Monate, nach Urteil des Untersuchers. 5. Der Proband war unter stabiler Serumphosphatkontrolle (nach Urteil des Untersuchers) mit Phosphatbinder-Therapie für mindestens einen Monat vor dem Screening (Anpassung von drei Monaten auf einen Monat, siehe oben). 6. Der Proband war auf stabilisierter Phosphatdiät, nach Maßgabe des Arztes. 7. Der Proband unterzog sich regelmäßiger Dialysebehandlung: - Bei Probanden mit Hämodialyse musste diese dreimal wöchentlich in einer Krankenhaus- oder Zentrumsituation durchgeführt werden. Die Dauer musste 3 bis 5 Stunden oder bei High-Flux-Dialyse mindestens 2,5 Stunden, je nach Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums, betragen. - Bei Probanden mit Peritonealdialyse musste entweder täglich eine automatische Peritonealdialyse (APD) oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD), beim letztgenannten mit mindestens drei Beutelwechseln pro Tag, durchgeführt werden. 8. Der Proband besaß einen Serumphosphatspiegel (durch das Zentrallabor gemessen) von weniger als 2,42 mmol/l während des Screenings 9. Der Proband besaß einen Kalziumdialysatgehalt von zwischen 1 und 1,75 mmol/l, abhängig vom Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums. Der Kalziumdialysatgehalt musste während der Studie konstant bleiben. 10. Der Basiswert für Kt/V (Single-Pool) betrug mindestens 1,2 für Hämodialyse-Probanden und wöchentlich von mindestens 1,8 für Peritonealdialyse-Probanden. 11. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Sexuell-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aktive weibliche Probanden mussten zustimmen erforderliche Maßnahmen zu ergreifen, um während der Studiendauer nicht schwanger zu werden. 12. Männliche Probanden musste zustimmen geeignete Verhütungsmaßnahmen während der Studiendauer zu treffen. <i>Zusätzliche Kriterien zur Randomisierung nach Untersuchung 5 (Basiswert-Untersuchung)</i> 13. Zu Untersuchung 3 (Woche -2) oder 4 (Woche -1) besaß der Proband einen Serumphosphatspiegel (gemessen im Zentrallabor) von $\geq 1,94$ mmol/l, der zudem mindestens 15 % höher als beim Screening lag oder Zu Untersuchung 2 (Woche -3) besaß der Proband einen Serumphosphatspiegel von $\geq 2,58$ mmol/l, der zudem mindestens 15 % höher als beim Screening lag <i>Ausschlusskriterien (zu Screening)</i> 1. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten, die seine Sicherheit substanziell gefährden könnten oder ihm einem unverhältnismäßigen Risiko aussetzen, signifikant mit der Studienprozedur interferieren würde oder ihn (nach Ansicht des Untersuchers) für die Aufnahme in die Studie ungeeignet erscheinen lassen. 2. Der Proband hatte einen Serumalbuminwert von $< 30,0$ g/l. 3. Der Proband hatte eine Vorgeschichte von beständigen/regelmäßigen iPTH-Werten > 1.000 pg/ml 4. Der Proband hatte einen body mass index (BMI) $\leq 16,0$ kg/m² oder $\geq 40,0$ kg/m² 5. Der Proband besaß zum Zeitpunkt des Screenings oder allgemein eine Vorgeschichte mit Problemen der gastrointestinalen Motilität, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden oder gastrointestinale Unregelmäßigkeiten wie chronische oder schwere Obstipation, sigmoidaler Colitis, Ulzera oder bedeutender chirurgischer Eingriffe in den Gastrointestinaltrakt. 6. Der Proband hatte eine Gallenobstruktion oder eine nachgewiesene Leberdysfunktion, d.h. Zirrhose, hepatorenales Syndrom oder hatte einen Leberfunktionstest mit Werten dreifach über dem Normalen für mindestens zwei der Messungen (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Transferase (AST), alkaline Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)). 7. Der Proband hatte einen positiven Test auf Antikörper des humane Immundefizienz-Virus (HIV) 1 und 2. 8. Der Proband besaß eine Vorgeschichte klinisch relevanter schwerer Lactose-Intoleranz oder Sensitivität (nach Urteil des Untersuchers). 9. Der Proband besaß eine Vorgeschichte zu Alkoholmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Screening. 10. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 11. Der Proband besaß eine Vorgeschichte für Arzneimittel- oder sonstige Allergien, die einer Beteiligung an der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entgegen gestanden hätten. 12. Der Proband verwendete eines der folgenden Arzneimittel: - Over-the-Counter (OTC)-Produkte, die Kalzium, Magnesium und Aluminium enthalten und/oder Nahrungsergänzungsmittel, die nicht während der Studienperiode abgesetzt werden konnten - Colestyramin, Colestipol oder Colesevelam 13. Der Proband besaß einen temporären Katheter als Gefäßzugang und zeigte aktive Anzeichen einer Entzündung oder Infektion als Folge dieses Zugangs. 14. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder bei einem experimentellen biologischen Produkt innerhalb der letzten 90 Tage teilgenommen. 15. Dem Proband wurde innerhalb der 12 Monate vor dem Screening Colestilan verabreicht. 16. Bei Peritonealdialysepatienten: der Proband besaß eine Vorgeschichte an Peritonitis (innerhalb der letzten drei Monate).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde durchgeführt in 69 aktiven Zentren in Australien, Österreich, der Tschechischen Republik, Frankreich, Deutschland, Österreich, Ungarn, Italien, Polen, Südafrika, Spanien und dem Vereinigten Königreich. Auftragsforschungsunternehmen und Untersucher dieser Studie wurden aufgrund ihrer Erfahrung mit dieser Patientpopulation, ihrer Fähigkeit die Studie nach GCP Standards durchzuführen und ihren Fähigkeiten geeignete Probanden zu selektieren, ausgewählt. Zu Beginn der Studie war i3 Research das einzige Auftragsforschungsunternehmen, das mit den klinischen Monitoring-Aktivitäten beauftragt wurde. Aufgrund von Schwierigkeit die benötigte Anzahl an Probanden für die Studie zu requirieren, wurde ein weiteres Auftragsforschungsunternehmen, PAREXEL beauftragt, um weitere Studienzentren zu identifizieren und zu managen. PAREXEL konnte zusätzliche Zentren in Europa und Südafrika identifizieren, in denen die Untersuchung von Colestilan durch die zuständigen Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen bereits genehmigt war, so dass die Vorbereitungszeiten minimal blieben. Weiterhin führte PAREXEL eine Machbarkeitsstudie durch um weitere Länder für die Studie vorschlagen zu können. Australien wurde daraufhin aufgrund der Verfügbarkeit geeigneter Patienten, günstiger Zeitpläne für die Vorbereitung und aufgrund der Tatsache, dass keine weiteren Colestilan-Studien durchgeführt wurden, als weiterer Studienort ausgewählt. <i>Sponsor der Studie</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku Tokyo 103-8405 Japan

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Koordinierender Untersucher</i> Professor Francesco Locatelli Ospedale A. Manzoni Divisione di Nefrologia e Dialisi Via dell'Eremo, 9/11 Lecco, 23900 Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 1 g Wirkstoff <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten (Startdosis: 2 Tabletten dreimal täglich) <i>Titration</i> Dosistitration war alle 3 Wochen zulässig. Die Dosis konnte auf Basis des letzten Serumphosphatwertes auf- oder abtitriert: - Bei einem Serumphosphatwert >1,78 mmol/l wurde die Dosis auftitriert. - Bei einem Serumphosphatwert <1,13 mmol/l wurde die Dosis abtitriert. - Bei einem Serumphosphatwert zwischen 1,13 und 1,78 mmol/l wurde die Dosis nicht verändert. Serumphosphatwerte von Untersuchungen an Montagen oder Dienstagen konnten aufgrund möglicher Ernährungsänderungen am Wochenende als Entscheidungsgrundlage nicht verwendet werden bei Hämodialysepatienten. Bei Peritonealdialysepatienten konnten alle Untersuchungswerte verwendet werden. <i>Intervention</i> Sevelamerhydrochlorid (Renagel®)⁴³ <i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 800 mg Wirkstoff <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten. Startdosis war entsprechend der Fachinformation zu Renagel®, d.h. Probanden mit einem Serumphosphatwert ≤2,42 mmol/l starteten mit 1 Tablette dreimal täglich als Startdosis, Probanden mit >2,42 mmol/l mit 2 Tabletten dreimal täglich <i>Titration</i> Identisch zu Colestilan <i>Intervention</i> Placebo

⁴³ Zum Zeitpunkt der Studie war Sevelamerhydrochlorid (Renagel®) die einzig verfügbare Formulierung von Sevelamer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Formulierung</i> Filmtablette zur oralen Aufnahme, identisch im Aussehen zu Colestilan <i>Anwendung</i> Identisch zu Colestilan, Startdosis identisch in der Tablettenzahl zu Dosierung von Colestilan in der vorangegangenen offenen Dosisfindungsphase
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	Primärer Endpunkt Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16 für Colestilan und Placebo. Die primäre Wirksamkeitsanalyse evaluierte die Veränderung von Serumphosphat von Woche 12 zu Woche 16 (oder zur letzten Beobachtung) für Colestilan im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Endpunkte - Veränderung von Woche 12 zu Woche 16 für andere Wirksamkeitsparameter (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Serumkalzium, Ca x P-Produkt, iPTH, Harnsäure, C-reaktives Protein (CRP)) - Veränderung von Sicherheitsparametern (unerwünschte Ereignisse, Vitalparameter, Sicherheitslaborparameter, ärztliche Untersuchung und Elektrokardiogramm) vom Basiswert zu Woche 12 und Woche 16 - Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 für Colestilan und Sevelamerhydrochlorid - Die mittlere tägliche Dosis an Colestilan und Sevelamer zu jeder Untersuchung sowie der Mittelwert über die gesamte 12-wöchige offene Behandlungsperiode
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um eine Untersuchung von Serumphosphatwert und LDL-C-Wert in Standard-International (SI)-Einheiten neben den bereits geplanten konventionellen Einheiten zu ermöglichen, wurden alle Analysen mit diesen Parametern mit SI- (mmol/l) und konventionellen Einheiten (mg/dl) durchgeführt. Die Limits zur Entscheidung über die Unterlegenheitsmarge von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in der Analyse des Serumphosphatspiegels während der offenen Periode wurden unterschiedlich ausgedrückt. Formulierung zuvor: „wenn das untere Limit des 90 % Konfidenzintervalls für die Differenz zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid mehr als -0,15 mmol/l beträgt“ wurde geändert zu: „wenn das obere Limit des 90 % Konfidenzintervalls zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid weniger als +0,15 mmol/l beträgt“
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung für den primären Endpunkt basierte auf den folgenden Annahmen: - Die Standardabweichung der Veränderung des Serumphosphatwertes zum Basiswerts wäre $\leq 0,5$ mmol/l - Der Unterschied vom Basiswert zur letzten Beobachtung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Colestilan und Placebo wäre $\geq 0,5$ mmol/l - α-Fehler von 5 % (zweiseitig) - Statistische Power von 90 % - 10 % Abbrecherrate bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation Unter der Voraussetzung, der Unterschied zu Woche 12 zwischen Colestilan und Placebo wäre mindestens 0,5 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,5 mmol/l und bei einem Signifikanzniveau von 5 % würden 22 Probanden pro Behandlungsgruppe benötigt. Die Fallzahlplanung für den Vergleich zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid basierte auf den folgenden Annahmen: - Die Standardabweichung der Veränderung des Serumphosphatwertes zum Basiswerts wäre $\leq 0,5$ mmol/l - Delta (untere Grenze des Konfidenzintervalls für die Differenz zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid wäre -0,15 mmol/l - α-Fehler von 5 % (zweiseitig) - Statistische Power von 80 % - 30 % Abbrecherrate vor der ersten Wirksamkeitsevaluation oder schwerwiegende Protokollverletzungen (Nicht-Einhalten des Therapieplans, unzulässige Begleitmedikation) Unter der Voraussetzung, die untere Grenze des 90 % Konfidenzintervalls zur Differenz der Veränderung des Serumphosphatwertes zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid wäre mindestens -0,15 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,5 mmol/l und bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 %, würden 112 auswertbare Probanden pro Behandlungsgruppe benötigt. Die Fallzahl von 320 Probanden setzte voraus, dass die Anzahl der Probanden, die aus der PP (per protocol)-Population ausgeschlossen würden, nicht mehr als 30 % beträgt. Es wurde davon ausgegangen, dass statistische Power für die Analyse der ITT-Population annähernd 90 % sein könnte. Das Delta wurde aufgrund der Studie MCI-196-E06 ausgewählt, in der der Effekt von der 6 g und 9 g Dosen von Colestilan gegenüber Placebo am Endpoint (3 Wochen Behandlung) 0,45 mmol/l betrug. Der Wert von 0,15 mmol/l bedeutet ein Drittel dieser Effektgröße (basierend auf der Leitlinie der EMA zur Auswahl des Deltas in Nicht-Unterlegenheitsstudien). Die Fallzahl wurde zudem so ausgewählt, um weitere Informationen zur Sicherheit von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid zu erlangen und um eine ausreichende Anzahl an Probanden für Colestilan in einer Langzeitsicherheitsstudie zur Verfügung zu haben, wenn diese mit Probanden aus anderen Studien gepoolt wurden. Es wurde davon ausgegangen, dass etwa 100 Probanden (von 160) in der Langzeitstudie weiterhin Sevelamerhydrochlorid erhalten würden. Diese Fallzahl ermöglichte darüber hinaus explorative Subgruppenanalysen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zur Basiswert-Untersuchung und zu Woche 12 zu randomisieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Probanden wurden im 1:1-Verhältnis auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einem Randomisierungsschlüssel, der durch PAREXEL generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Zentren angelegt um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden einschreibt. Die Randomisierungsnummern wurde in den einzelnen Zentren sequentiell den Probanden zugeteilt, ausgehend von der niedrigsten Zahl, um sicherzustellen, dass die Randomisierung wie geplant ausgeführt wurde. Am Ende der offenen Periode wurden die Probanden lediglich aus der Colestilan-Gruppe re-randomisiert, um für die folgenden vier Wochen entweder weiterhin Colestilan in der gleichen Dosierung zu erhalten oder auf Placebo zu wechseln. Diese Probanden wurden entsprechend ihres Phosphatwertes zu Woche 11 restratifiziert ($\leq 1,78$ mmol/l und $> 1,78$ mmol/l). Da die Eignung für die Randomisierung von Serumphosphatwert abhängig war, konnten Probanden auf Hämodialyse nicht basierend auf Untersuchungen, die an Montagen oder Dienstagen durchgeführt wurden, randomisiert werden, um zu vermeiden, dass es zu potentiell hohen Veränderungen des Serumphosphatwertes durch Ernährungsunterschiede an den Wochenenden käme. Probanden auf Peritonealdialyse konnten an jedem Tag der Woche randomisiert werden, da hier die entsprechenden möglichen Unterschiede nur sehr gering ins Gewicht fallen.
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	<i>Offene Periode</i> Da Colestilan-Packungen und Sevelamerhydrochlorid-Flaschen offen gekennzeichnet waren, verteilte der Untersucher die Packungen/Flaschen auf die Probanden aus den vorhandenen Vorräten. Ein IVRS wurde nicht verwendet um spezifische Packungen/Flaschen bei jeder Untersuchung zuzuteilen <i>Placebokontrollierte Periode</i> Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probanden-spezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde an einem sicheren Ort bis zum Ende der Studie aufbewahrt, danach wurde sie in das Trial Master File aufgenommen. PAREXEL stellte die Liste ClinPhone zur Verfügung, die für die Zuteilung der Interventionen auf die Probanden zur Randomisierung vor der offenen Periode und zur Re-Randomisierung vor der doppelblinden Periode verantwortlich waren. Die Liste bei ClinPhone wurde ebenfalls bis zum Schluss der Studiendatenbank verschlossen gehalten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	<i>Offene Periode</i> Es fand keine Verblindung statt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<i>Placebokontrollierte Periode</i> a + b) Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probanden-spezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde. c) Serumphosphat- (Phosphat und Ca x P-Produkt) und Serumlipidwerte (Gesamtcholesterin und LDL-C) wurden im Zentrallabor verblindet. Ein Notfallumschlag zur Entblindung wurde in jedem Zentrum hinterlegt für jede doppelt verblindete Behandlungspackung. Der Untersucher besaß Informationen für alle Probanden in der placebokontrollierten Absetzungsphase, die es ermöglichten die Verblindung aufzuheben. Zusätzlich konnte die Verblindung über den medizinischen Monitor bei i3 Research aufgehoben werden. Die Verblindung sollte nur im Falle eines medizinischen Notfalls aufgehoben werden. Datum und Grund hierfür sollten klar im elektronischen Fallbericht (eCRF) aufgeführt werden und das zugeteilte Auftragsforschungsunternehmen sollte innerhalb von 24 h von der Entblindung informiert werden. Die Entblindung führte zudem zum unmittelbaren Abbruch der Studie für den jeweiligen Probanden. Die Notfallumschläge wurden in einem sicheren, abgeschlossenen Raum mit beschränktem Zugang gelagert. Es gab jedoch keinen Fall einer Notfall-Entblindung während der placebokontrollierten Periode des Versuches.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Colestilan (1 g)- und passende Placebo-Tabletten wurden in identischer Art und Weise verpackt und gekennzeichnet, um die Verblindung zu erhalten. Zusätzlich wurden alle Tabletten mit einem gelben Film überzogen, so dass jegliche Unterschiede in der Oberflächenerscheinung oder –textur zwischen Colestilan und Placebo (Lactose) maskiert wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Primäre Wirksamkeitsanalyse</i> Die primäre Wirksamkeit (Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 zu Woche 16, LOCF) wurde mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Hierbei wurden Behandlung und Zentrum als Faktoren und der Serumphosphatspiegel zu Woche 12 (tatsächliche Werte) als Kovariable bei zweiseitiger Testung und einem Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Die <i>least squares</i> (LS)-Mittelwerte, die Differenz von Colestilan verglichen zu Placebo, das 95 % Konfidenzintervall (KI) für die Differenz und der korrespondierende p-Wert, der sich durch die Kovarianzanalyse ergab, wurden dargestellt. Serumphosphatspiegel (absolute Werte und Veränderung zum Basiswert) wurden deskriptiv zusammengefasst über Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum je Behandlungsgruppe zu jeder Untersuchung (Start der Phosphatbinder-Auswaschperiode, Untersuchungen während der Auswaschperiode, Basiswert, Wochen 1-12 und Woche 12 (LOCF) für die ITT1- und die PP1-Populationen und Wochen 12-16 sowie Woche 16 (LOCF) für die ITT2- und die PP2-Populationen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</i> Für den Vergleich zwischen Colestilan und Placebo in den ITT2- und PP2-Populationen wurden alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte zusammengefasst und analysiert, wie es bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben wurde. Für den Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid in der PP1-Population, wurde die Veränderung der Serumphosphatwertes vom Basiswert (Woche 0) zu Woche 12 (LOCF) mit Hilfe einer Kovarianzanalyse untersucht, wie sie für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben wurde. Wenn die obere Grenze des 90 % KI für die Differenz zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid weniger als 0,15 mmol/l betrug, dann konnte Colestilan als Sevelamerhydrochlorid nicht unterlegen betrachtet werden. Die Veränderung (oder prozentuale Veränderung) weiterer sekundärer Wirksamkeitsendpunkte wurde ebenfalls mit Hilfe der Kovarianzanalyse untersucht und LS-Mittelwerte, Differenz, 95 % KI der Differenz sowie korrespondierender p-Wert wurden dargestellt. Alle sekundären Wirksamkeitsparameter wurden zudem deskriptiv zusammengefasst. <i>Sicherheit</i> Alle unerwünschten Ereignisse (AEs) wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities. Anzahl und prozentualer Anteil der Probanden mit therapiebedingten AEs (TEAEs) und schwerwiegenden TEAEs wurden nach Intervention, <i>system organ class</i> (SOC) und <i>preferred term</i>. TEAEs wurden weiterhin nach Beziehung und Schwere zusammengefasst. Für Sicherheitslaborparameter, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm-Parameter wurden zusammenfassende Statistiken für die absoluten Werte und die Veränderung vom Basiswert nach Intervention und Gesamt präsentiert. Medizinische Untersuchungsergebnisse wurden nach Untersuchung, Intervention und Gesamt zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Offene Periode</i> Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für 8 Subgruppen der ITT1-Population (Basiswert Serumphosphat, Basiswert LDL-C, Dialysetyp, Basiswert HbA1c, Basiswert Glucose, Diabetesstatus, vorheriger Sevelamer-Gebrauch, Land). Subgruppenanalysen für Serum-LDL-C wurden für 6 Subgruppen der ITT1-Population durchgeführt (Basiswert LDL-C, Basiswert HbA1c, Basiswert Glucose, Diabetesstatus, vorheriger Sevelamer-Gebrauch, Land). Subgruppenanalysen für Serumharnsäure, HbA1c und Glucose wurden durchgeführt für 6 Subgruppen der ITT1-Population (Basiswert LDL-C, Basiswert HbA1c, Basiswert Glucose, Diabetesstatus, vorheriger Sevelamer-Gebrauch, Land). <i>Placebokontrollierte Periode</i> Subgruppenanalysen für Serumphosphat wurden für 4 Subgruppen der ITT2-Population durchgeführt (Basiswert/Woche 12 Serumphosphat, Dialysetyp, Diabetesstatus, Land). Subgruppenanalysen für Serum-LDL-C wurden durchgeführt nach Basiswert LDL-C.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	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	<i>Offene Periode</i> a) 336 Probanden wurden randomisiert; 165 auf Colestilan, 171 auf Sevelamerhydrochlorid. b) 332 Probanden erhielten die Intervention (3 Probanden wurden fälschlicherweise auf die Sevelamerhydrochloridgruppe randomisiert und erhielten keine Medikation. 1 Proband, der auf Colestilan randomisiert wurde, erhielt Sevelamerhydrochlorid). c) 327 Probanden wurden in der ITT1-Population analysiert, 213 in der PP1-Population. <i>Placebokontrollierte Periode</i> a) 104 Probanden wurden auf randomisiert; 50 auf Colestilan, 54 auf Placebo. b) 104 Probanden erhielten die Intervention. c) 103 Probanden wurden in der ITT2-Population analysiert, 63 in der PP2-Population.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-13)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm an der ersten Screening-Untersuchung am 11. Juli 2007 teil, der letzte Proband vollendete die letzte Studienuntersuchung (Untersuchung 21) am 11. November 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

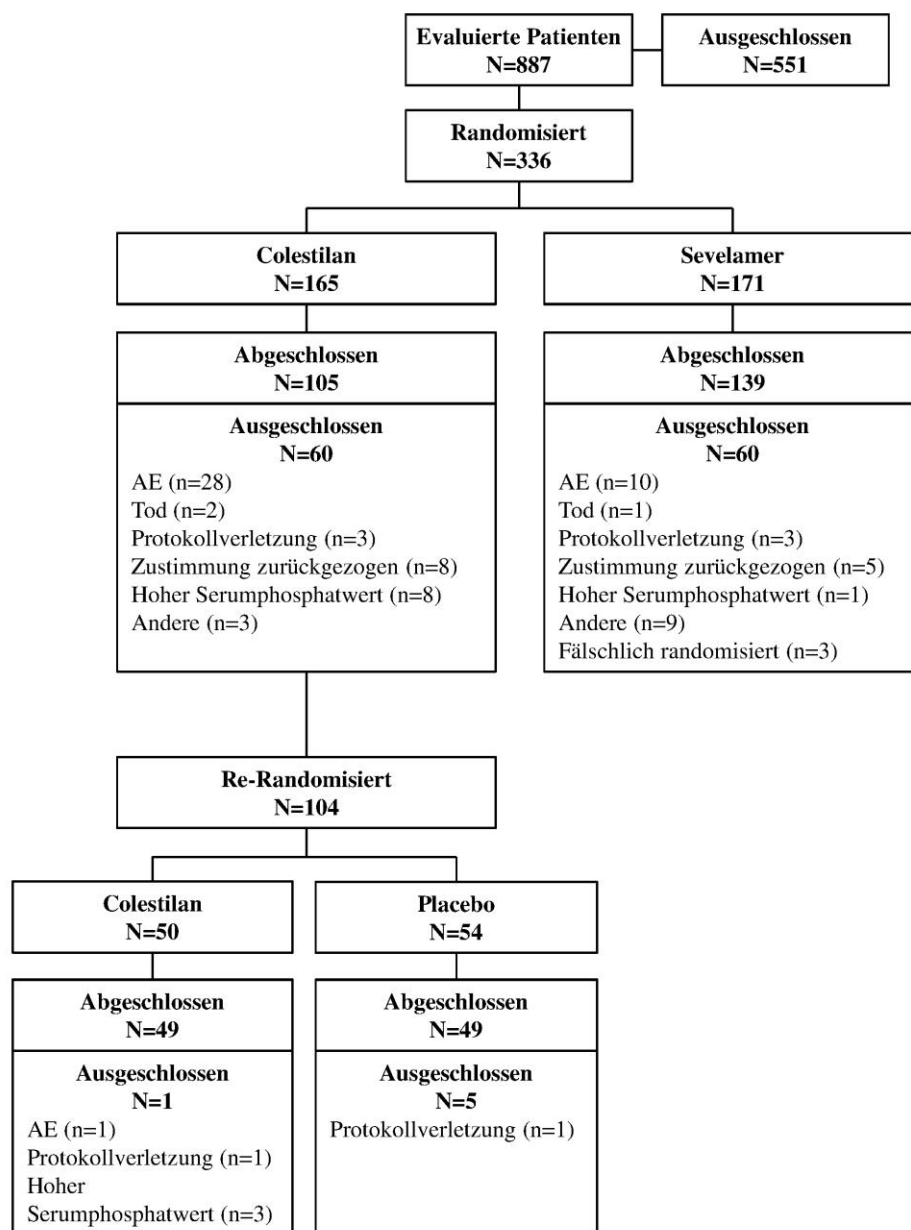


Abbildung 4-13: Patientenfluss MCI-196-E07

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-E08

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Colestilan für die Behandlung von Hyperphosphatämie und Dyslipidämie. Das primäre Ziel dieser Studie war die Evaluierung der Wirksamkeit einer Reihe von festgelegten Dosen Colestilan in Bezug auf die Kontrolle von Serumphosphat und Serum LDL-C bei Patienten mit CKD Stadium V unter Dialyse im Vergleich zu Placebo. Das sekundäre Ziel war die Evaluierung von weiteren Wirksamkeitsparametern einer Reihe von festgelegten Dosen Colestilan im Vergleich zu Placebo in Bezug auf Hyperphosphatämie und Dyslipidämie. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Colestilan im Vergleich zu Placebo wurde ebenfalls untersucht.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelte sich um eine Phase III, multizentrische, doppelverblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multi-fixed-dose Studie. Die Studie beinhaltete eine Washout-Phase (Woche -8 bis Baseline für Lipidsenker, und Woche -4 bis Baseline für Phosphatbinder) gefolgt von einer 12-wöchigen doppelverblindeten, Behandlungsphase mit fixierter Dosis und einer Nachuntersuchung zur Sicherheit. Während der lipidsenkenden Washout-Phase beendeten Patienten die Einnahme von Lipidsenkern. Während der Phosphatbinder Washout-Phase beendeten Patienten die Einnahme von Phosphatbindern. Diese Parallelgruppen-Studie beinhaltet 5 aktive Behandlungsgruppen: Colestilan 3 g, 6 g, 9 g, 12 g und 15 g, jeweils täglich. Patienten, die 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten, erhielten außerdem jeweils 6 bzw. 3 Placebo-Tabletten. Zwei weitere Behandlungsgruppen erhielten entweder 12 g (12 Tabletten) oder 15 g Colestilan am Tag (15 Tabletten). Es wurden zu den Behandlungsgruppen passende Placebogruppen, in denen die Patienten 9, 12 oder 15 Tabletten Placebo am Tag erhielten. Am Ende der doppelverblindeten Periode (Woche 12), konnten geeignete Patienten, die Colestilan oder Placebo einnahmen, in die Langzeitsicherheitsstudie MCI-196-E10 aufgenommen werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2, (23 Juni 2008): 1. Studienzeit wurde aktualisiert. 2. Verlängerung der Studiendauer 3. Pharmakokinetische Daten wurden aktualisiert 4. Der Serumphosphatspiegel, der erforderlich für die Qualifikation zur Randomisierung war, wurde verringert. Der vorher verwendete Wert war zu hoch gewählt und führte zu einer zu hohen Anzahl ausgeschlossener Probanden im Screening. Um eine repräsentativere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Population zu erhalten, wurde dieses Einschlusskriterium geändert. 5. Verzicht auf ein Oberlimit des Alters bei den Einschlusskriterien, da weniger gesunde Patienten sonst aufgrund dieses Ausschlusskriteriums ausgeschlossen würden. 6. Der zum Zeitpunkt des Screening benötigte Serumphosphatspiegel wurde erhöht um geographische Variationen in den Ernährungsgewohnheiten berücksichtigen zu können. 7. Anpassung des Ausschlusskriteriums über Hepatitis B und C, da es unverhältnismäßig restriktiv war 8. Die Behandlung mit Cinacalcet wurde erlaubt. Jedoch musste die Dosis innerhalb der Behandlungsphase stabil gehalten werden. 9. Die Bedingungen für den Serumphosphatspiegel zur Randomisierung wurden spezifiziert. Einführung eines weiteren Einschlusskriteriums (Serumphosphatspiegel muss mindestens 15 % höher liegen als zum Screening-Wert) um abzusichern, dass die eingeschlossenen Probanden auf die Phosphatbindertherapie reagieren. 10. Das Timing der Ausschlusskriterien wurde spezifiziert. 11. Der alpha-Wert für den Vergleich von Colestilan 3 g, 6 g und 9 g mit 9 Tabletten Placebo wurde im Text verändert. 12. Die Definition von unerwünschten Ereignissen wurde spezifiziert. 13. Die folgenden Aussagen wurden hinzugefügt: <i>Im Sinne dieses Protokolls, werden Krankenhouseinweisungen unter den folgenden Umständen nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse angesehen:</i> a. <i>Routinebehandlungen oder Kontrolle der Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustandes, e.g. Dialyse, verbunden sind</i> b. <i>Behandlung oder OP, die für eine bereits bestehende, unveränderte Krankheit wahlfrei oder vorgeplant war</i> 14. Das Lipidprofil wurde definiert: <i>Lipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL-C, LDL-C und Triglyzeride).</i> 15. Die Häufigkeit der Lipidprofilanalyse wurde spezifiziert. 16. Die Häufigkeit von Schwangerschaftstests wurde verringert und wurde nur noch beim Screening durchgeführt. 17. Eine Veränderung in der Definition der SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) wurde vorgenommen: <i>Berichte über eine Schwangerschaft, obwohl nicht als SAE definiert, müssen genau wie SAEs gemeldet und behandelt werden.</i> 18. Die Risiken der Washout-Phase wurden spezifiziert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der	<i>Einschlusskriterien (zu Screening bzw. Basiswert)</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten	1. Der Proband konnte Lesen und war in der Lage die Einverständniserklärung zu verstehen und die Studienanweisungen zu befolgen. Der Proband hat die Einverständniserklärung unterzeichnet. 2. Der Proband war männlich oder weiblich und mindestens 18 Jahre alt. 3. Der Proband besaß eine Diagnose für CKD Stadium V entsprechend der K/DOQI-Leitlinie (z.B. glomeruläre Filtrationsrate <15 ml/min/1.73m² oder Dialyse). 4. Der Proband war klinisch stabil auf Hämo- oder Peritonealdialyse für mindestens 3 Monate, nach Urteil des Untersuchers. 5. Der Proband war unter stabiler Serumphosphatkontrolle (nach Urteil des Untersuchers) mit Phosphatbinder-Therapie für mindestens einen Monat vor dem Screening. 6. Der Proband unterzog sich regelmäßiger Dialysebehandlung: - Bei Probanden mit Hämodialyse musste diese dreimal wöchentlich in einer Krankenhaus- oder Zentrumssituation durchgeführt werden. Die Dauer musste 3 bis 5 Stunden oder bei High-Flux-Dialyse mindestens 2,5 Stunden, je nach Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums, durchgeführt werden. - Bei Probanden mit Peritonealdialyse musste entweder täglich eine automatisierte Peritonealdialyse (APD) oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD), beim letztgenannten mit mindestens drei Beutelwechseln pro Tag, durchgeführt werden 7. Der Proband besaß einen Serumphosphatspiegel von weniger als 2,42 mmol/l zu Woche 4 (Start der Phosphatbinder-Auswaschphase) 8. Der Proband besaß einen Kalziumdialysatgehalt von zwischen 1 und 1,75 mmol/l, abhängig vom Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums. Der Kalziumdialysatgehalt musste während der Studie konstant bleiben. 9. Der Proband war auf stabilisierter Phosphatdiät, nach Maßgabe des Arztes. 10. Der Basiswert für Kt/V (Single-Pool) betrug mindestens 1,2 für Hämodialyse-Probanden und von mindestens wöchentlich 1,8 für Peritonealdialyse-Probanden. 11. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Sexuell-aktive weibliche Probanden mussten zustimmen erforderliche Maßnahmen zu ergreifen, um während der Studiendauer nicht schwanger zu werden. 12. Sexuell-aktive Frauen mussten seit zwei oder mehr Jahren entweder post-menopausal oder chirurgisch steril sein, oder eine angemessene Verhütungsmethode anwenden (orale Verhütungsmittel für mind. 3 Monate oder intrauterine Methoden für mind. 2 Monate vor Screening oder andere Methoden wie z.B. Diaphragmen, Kondome oder Spermizide) 13. Männliche Probanden musste zustimmen geeignete

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhütungsmaßnahmen während der Studiendauer zu treffen. <i>Zusätzliche Kriterien zur Randomisierung (Baseline)</i> 14. In Woche -2 oder Woche -1 besaß der Proband einen Serumphosphatspiegel (gemessen im Zentrallabor) von $\geq 1,94$ mmol/l, der zudem mindestens 15 % höher als zu Woche -4 lag. oder Während der Phosphatbinder-Auswasch-Phase besaß der Proband einen Serumphosphatspiegel von $\geq 2,58$ mmol/l, der zudem mindestens 15 % höher als zu Woche -4 lag. 15. Der Patient hat einen Serum-LDL-C-Wert von ≥ 1.82 mmol/l (70 mg/dl). <i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten, die seine Sicherheit substanziell gefährden könnten oder ihm einem unverhältnismäßigen Risiko aussetzen, signifikant mit der Studienprozedur interferieren würden oder ihn (nach Ansicht des Untersuchers) für die Aufnahme in die Studie ungeeignet erscheinen lassen. 2. Der Proband hatte einen Serumalbuminwert von $< 30,0$ g/l 3. Der Proband hatte eine Vorgeschichte von beständigen/regelmäßigen iPTH-Werten > 1.000 pg/ml 4. Der Proband hatte einen Body mass index (BMI) $\leq 16,0$ kg/m² oder $\geq 40,0$ kg/m² 5. Der Proband hatte einen Serum-LDL-C-Wert von > 4.94 mmol/l (190 mg/dl). 6. Der Proband hatte einen Serumtriglyzeridwert von > 6.76 mmol/l (600 mg/dl). 7. Der Proband besaß zum Zeitpunkt des Studieneintritts oder allgemein eine Vorgeschichte mit Problemen der gastrointestinalen Motilität, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden oder gastrointestinale Unregelmäßigkeiten wie chronische oder schwere Obstipation, sigmoidaler Colitis, Ulzera oder bedeutender chirurgischer Eingriffe in den Gastrointestinaltrakt. 8. Der Proband hatte eine Gallenobstruktion oder eine nachgewiesene Leberdysfunktion, d.h. Zirrhose, hepatorenales Syndrom oder hatte einen Leberfunktionstest mit Werten dreifach über dem Normalen für mindestens zwei der Messungen (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Transferase (AST), alkaline Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)). 9. Der Proband hatte einen positiven Test auf Antikörper des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 1 und 2 10. Der Proband besaß eine Vorgeschichte klinisch relevanter schwerer Lactose-Intoleranz oder Sensitivität (nach Urteil des Untersuchers). 11. Der Proband besaß eine Vorgeschichte zu Alkoholmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Screening 12. Der Proband litt an einem Anfallsleiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Der Proband besaß eine Vorgeschichte für Arzneimittel- oder sonstige Allergien, die einer Beteiligung an der Studie entgegen standen. 14. Der Proband verwendete eines der folgenden Arzneimittel: - Over-the-Counter (OTC)-Produkte, die Kalzium, Magnesium und Aluminium enthalten und/oder - Nahrungsergänzungsmittel, die nicht während der Studienperiode abgesetzt werden konnten 15. Der Proband besaß einen temporären Katheter als Gefäßzugang und zeigte aktive Anzeichen einer Entzündung oder Infektion als Folge dieses Zugangs. 16. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder bei einem experimentellen biologischen Produkt innerhalb der letzten 90 Tage teilgenommen. 17. Dem Proband wurde innerhalb 12 Monate vor dem Screening Colestilan verabreicht. 18. Bei Peritonealdialysepatienten: der Proband besaß eine Vorgeschichte an Peritonitis (innerhalb der letzten drei Monate).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 100 Zentren durchgeführt: • Malaysia (n=85) • Russische Föderation (n=303) • Serbien (n=105) • Ukraine (n=61) • Andere Länder (n=77) <i>Sponsor der Studie</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku Tokyo 103-8405 Japan <i>Koordinierender Untersucher</i> Professor Francesco Locatelli Ospedale A. Manzoni Divisione di Nefrologia e Dialisi Via dell'Eremo, 9/11 Lecco, 23900 Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 1 g Wirkstoff <i>Anwendung</i> Dreimal täglich jeweils zu den Mahlzeiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Intervention</i> Placebo <i>Formulierung</i> Filmtablette zur oralen Aufnahme, identisch im Aussehen zu Colestilan <i>Anwendung</i> Identisch zu Colestilan Probanden wurden randomisiert um entweder eine fixe Dosis 3g Colestilan (plus 6 Placebo-Tabletten), 6 g Colestilan (plus 3 Placebo-Tabletten), 9 g Colestilan, 12 g Colestilan, 15 g Colestilan oder eine passende Anzahl Placebo-Tabletten (9, 12 oder 15 Tabletten täglich) zu erhalten.
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	<i>Primärer Endpunkt</i> Veränderung des Serumphosphatspiegels und des Serum-LDL-C-Wertes von Baseline zu Woche 12 für Colestilan und Placebo. <i>Sekundärer Endpunkt</i> - Veränderung von Serumkalziumspiegel, Serum-Ca x P-Produkt, Serum-iPTH-Spiegel und LDL-Partikelgröße von Woche 0 zu Woche 12 - Veränderung von Woche 0 zu Woche 12 für zusätzliche Lipidparameter (Serumcholesterine (Gesamtcholesterin), HDL-C, Triglyzeride, Lipoprotein A und oxidiertes LDL) - Anteil der Responder in Woche 12 (LOCF) für Serumphosphat, Mineralstoffwechsel (Serumphosphat, Serumkalzium, Ca x P und iPTH) und LDL-C - Sicherheitsparameter (Vitalwerte, unerwünschte Ereignisse [AEs], und Laborwerte)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Non-Compliance wurde im Protokoll definiert als weniger als 80 % des Studienmedikaments während der Evaluationsphase nicht einzunehmen. Ein Oberlimit von 120 % wurde für der Definition der Compliance hinzugefügt. Weitere Änderungen: - Das RAP definiert Harnsäure, CRP und HbA1c als zusätzliche Wirksamkeitsparameter - Das Protokoll gab an, dass nicht-parametrische Lösungen benutzt wurden, wenn die Normalitätsvoraussetzungen für den primären/sekundären Endpunkt nicht galten. Basierend auf der Untersuchung von verblindeten Ausreißern, entschied sich der Sponsor, dass nur die parametrische Analyse für Primärparameter durchgeführt wird. - Das Protokoll gab die Verwendung von LOCF in der Analyse an, nannte aber keine Definition. Wie in Abschnitt 9.7.1.2 beschrieben wird LOCF so definiert, dass jegliche Wirksamkeitsdaten, die mehr als 1 Tag nach der letzten Dosis gesammelt wurden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht für die Wirksamkeitsanalyse verwendet wurden, d. h. eine modifizierte Version von der LOCF-Methode wurde verwendet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung für Phosphat basierte auf den folgenden Annahmen: - Die Standardabweichung der Veränderung des Serumphosphatwertes zum Basiswert wäre $\leq 0,5$ mmol/l - Der Unterschied vom Basiswert zur Woche 12 (LOCF) zwischen Colestilan und Placebo wäre $\geq 0,4$ mmol/l - Eine Typ I – Fehlerrate von 0,03 für 3 g, 6 g und 9 g Vergleiche und 0,01 für die gepoolte Analyse von 12 g und 15 g Colestilan (2-seitig) - Statistische Power von 90 % - 10 % Abbrecherrate bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation Unter diesen Voraussetzungen würden 39 Probanden pro Behandlungsgruppe für den Vergleich von Probanden, die 3 g, 6 g oder 9 g einnahmen, benötigt. Für die gepoolte Analyse der 12 g und 15 g Dosis, würden 49 Probanden benötigt Die Fallzahlplanung für LDL-C basierte auf den folgenden Annahmen: - Die Standardabweichung der prozentualen Veränderung des Serum-LDL-C-Wertes zum Basiswert wäre 25 % - Der Unterschied vom Basiswert zur Woche 12 zwischen Colestilan und Placebo wäre mind. 30 % - Eine Typ I – Fehlerrate von 0.0075 für 3 g, 6 g and 9 g Vergleiche und 0.0025 für die gepoolte Analyse von 12 g und 15 g Colestilan (2-seitig) - Statistische Power von 90 % - 10 % Abbrecherrate bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation - zweiseitiger t-Test Unter diesen Voraussetzungen würden 24 Probanden pro Behandlungsgruppe für den Vergleich von Probanden, die 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan einnehmen benötigt. Für die gepoolte Analyse der 12 g- und 15 g-Dosis, würden 29 Probanden benötigt Unterschiedliche p-Werte wurden für die Analyse der 3 g-, 6 g-, und 9 g-Dosierungen und der 12 g- und 15 g-Dosierungen verwendet, da eine starke Dosis-Wirk-Beziehung erwartet wurde. Der Gesamt-p-Wert wurde durch die Aufteilung des Alpha-Wertes und geschlossene Testverfahren bei 0,05 kontrolliert. Daher werden für die Fallzahl höchstens 54 Probanden pro Behandlungsgruppe, eine Abbrecherrate von 10 % eingerechnet, benötigt. Die Fallzahl von 625 Probanden wurde zudem so ausgewählt, um weitere Informationen zur Sicherheit von Colestilan zu erlangen und um eine ausreichende Anzahl an Probanden für Colestilan in einer Langzeitsicherheitsstudie zur Verfügung zu haben, wenn diese mit Probanden aus anderen Studien gepoolt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zur Basiswert-Untersuchung oder zu Woche 3, 6 oder 9 zu randomisieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die minimale Anzahl randomisierter Patienten je Zentrum sollte 5 Probanden betragen. Es war geplant 100 Probanden in jede Behandlungsgruppe einzuschließen, 75 Probanden in die 9 Tabletten täglich Placebogruppe, 25 Probanden in die 12 Tabletten täglich Placebogruppe und 25 Probanden in der 15 Tabletten täglich Placebogruppe. Die Randomisierung wurde basierend auf einem Randomisierungsschlüssel, der durch PAREXEL Biostatistics generiert wurde, durchgeführt, um einen verblindete Aufteilung auf die Colestilan- oder die Placebo-Arme zu ermöglichen. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Länder angelegt um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden aufnimmt. Die Probanden wurden in Blöcken (25 Probanden pro Land) randomisiert.
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	Ein IVRS wurde zur Zuteilung von Behandlungs-Packungen auf den einzelnen Probanden verwendet. Die Zuteilung mittels IVRS fand zur Basiswertuntersuchung und zu jeder weiteren Zuteilungsuntersuchung statt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zur Basiswert-Untersuchung oder zu Woche 3, 6 oder 9 zu randomisieren. Ein IVRS wurde zur Zuteilung von Behandlungs-Packungen auf den einzelnen Probanden verwendet. Die Zuteilung mittels IVRS fand zur Basiswertuntersuchung und zu jeder weiteren Zuteilungsuntersuchung statt.
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+b) Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden. Alle Probanden mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppen gebildet. c) Serumphosphat- (Phosphat und Ca x P-Produkt) und Serumlipidwerte (Gesamtcholesterin und LDL-C) wurden im Zentrallabor verblindet. Ein Notfallumschlag zur Entblindung wurde in jedem Zentrum für jede Behandlungspackung hinterlegt. Die Verblindung sollte nur im Falle eines medizinischen Notfalls aufgehoben werden. Zusätzlich konnte die Verblindung über den medizinischen Monitor bei i3 Research aufgehoben werden. Datum und Grund hierfür sollten klar im elektronischen Fallbericht (eCRF) aufgeführt werden und das zugeteilte Auftragsforschungsunternehmen sollte innerhalb von 24 h von der Entblindung informiert werden. Die Entblindung führte zudem zum unmittelbaren Abbruch der Studie für den jeweiligen Probanden. Die Notfallumschläge wurden in einem sicheren, abgeschlossenen Raum mit beschränktem Zugang gelagert. Es gab jedoch keinen Fall einer Notfall-Entblindung während der Placebo-kontrollierten Periode des Versuches.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Colestilan (1 g)- und passende Placebo-Tabletten wurden in identischer Art und Weise verpackt und gekennzeichnet, um die Verblindung zu erhalten. Zusätzlich wurden alle Tabletten mit einem gelben Film überzogen, so dass jegliche Unterschiede in der Oberflächenerscheinung oder –textur zwischen Colestilan und Placebo (Lactose) maskiert wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Ergebnisse wurden mit der Statistical Analysis Software (SAS)[®] (Version 9.1.3) erzeugt. Die Entwicklung und Validierung von SAS[®] Programmen, die Ergebnisse der klinischen Studie erzeugten, wurden in Übereinstimmung mit PAREXEL SOPs validiert. Alle statistischen Tests waren 2-seitig und wurden zu einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt, sofern nicht anders beschrieben. Alle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit 95 % Konfidenzintervall (KI) angegeben. <i>Primäre Wirksamkeitsanalyse</i> Serumphosphatspiegel und Serum LDL-C (absolute Werte und Veränderung zum Basiswert) wurden deskriptiv zusammengefasst über Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum je Behandlungsgruppe zu jeder Untersuchung. Die primäre Wirksamkeit (Veränderung des Serumphosphatspiegels von Basiswert zu Woche 12 (LOCF) und die Veränderung in Serum LDL-C von Basiswert zu Woche 12 (LOCF) wurde mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Hierbei wurden Behandlung und Zentrum als Faktoren und der Basiswert (Serumphosphatspiegel für die Serumphosphatanalyse und Serum LDL-C für die LDL-C Analyse) als Kovariable verwendet. Die <i>least squares</i> (LS)-Mittelwerte, die Differenz von Colestilan verglichen zu Placebo, das 95 % KI für die Differenz und der korrespondierende p-Wert wurden dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Voraussetzungen für das ANCOVA Model wurden mit dem Shapiro-Wilk's Test mit Graphen von residual vs. fitted Werten und Levene's Test bewertet. Wenn Daten nicht normalverteilt waren oder keine konstante Varianz über Behandlungsgruppen aufwiesen, wurde eine logarithmische Transformation angewendete und die genannten Voraussetzungstests ausgeführt. Wenn weder Originaldaten noch logarithmisch-transformierte Daten die Voraussetzungen erfüllten, wurden die Veränderung von Basiswert zu Woche 12 in Serumphosphatwert und Serum LDL-C stattdessen mit dem Wilcoxon Rangsummentest und der Hodges-Lehmann Schätzung für den Unterschied zwischen Medianen und den 95 % KI, analysiert. Wenn demographische Variablen ein Ungleichgewicht beim Signifikanzniveau von 0,05 aufwiesen und einen potenziellen prognostischen Wert hatten, war eine ANCOVA zur unterstützenden Analyse der primären Wirksamkeitsanalyse geplant. Es lag jedoch kein Ungleichgewicht in den demographischen Variablen vor, daher wurde diese Analyse nicht durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die PP-Population wiederholt. <i>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</i> Die sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde, wie sie für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben wurde, durchgeführt. Alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden zusammengefasst und analysiert, wie es bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Subgruppenanalysen</i> 1. Zusammenfassende Tabellen über die Veränderung von Basiswert in Serumphosphatwerten wurden für die ITT-Population für die folgenden Basiswert Subgruppen präsentiert: a. Zentrum (gepoolt) b. Serumphosphat Basiswert (<7.5 mg/dl, ≥7.5 mg/dl [2.42 mmol/l]) c. Dialysetyp (PD, HD) d. Diabetes Mellitus (DM), und kein DM. 2. Zusammenfassende Tabellen über die Veränderung vom Basiswert des Serum-LDL-C-Wertes wurden für die ITT-Population für die folgenden Basiswert Subgruppen präsentiert: a. Zentrum (gepoolt) b. LDL-C Basiswert (<100 mg/dL, ≥100 mg/dL [2.59 mmol/L]). c. Dialyse Typ (PD, HD). d. DM, kein DM. <i>Zusätzliche, im Vorfeld spezifizierte Analysen</i> HbA1c, Harnsäure und CRP Daten wurden als absolute Werte bei jedem Besuch und Veränderung von Basiswert für die ITT-Population zusammengefasst. Die Analyse wurde, wie es bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde, mit ANCOVA durchgeführt und wie bei dem primären Endpunkten zusammengefasst. <i>Responder Analyse</i> Zwei separate Responder-Analysen wurden für Woche 12 durchgeführt (LOCF). Die erste verglich Colestilan 3 g, 6 g und 9 g mit Placebo (9 Tabletten), und die zweite verglich gepooltes Colestilan (12 g + 15 g) mit gepooltem Placebo (9 Tabletten, 12 Tabletten und 15 Tabletten). Die Häufigkeitsverteilung und die Anzahl der Responder wurden nach Behandlungsgruppe für jeden Besuch zusammengefasst. Die Anzahl der Responder in Woche 12 (LOCF) wurde mit einer logistischen Regression analysiert, die Faktoren für Behandlung, Zentrum, Serumphosphat-Basiswert oder LDL-C-Basiswert als Kovariate enthielt. Für Responder mit einem Serumphosphatwert von ≤ 1.78 mmol/l (5.5 mg/dl) wurde die Zeit bis zum ersten Response in Kaplan-Meier-Graphen angegeben und definiert als die Zeit (in Tagen) von Basiswert (Woche 0) bis zum Zeitpunkt an dem Probanden zum ersten Mal als Responder identifiziert wurden. Probanden, die die Studie vorzeitig abbrach, jedoch noch keinen Response gezeigt hatten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Probanden, die in Woche 12 eine Response erreichten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. <i>Sensitivitätsanalyse</i> Für den primären Endpunkt wurde mittels Mixed model repeated measures (MMRM) eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population (wie im Protokoll beschrieben) durchgeführt. Separate Analysen wurden für die Dosen 12 g/15 g und 3 g/6 g/9 g angewendet. Das MMRM-Modell für Veränderungen des Serumphosphatspiegel vom Basiswert beinhaltete fixe kategorisierte Terme für Behandlung, Besuch, Interaktion Behandlung nach Besuch, Zentrum und kontinuierliche fixierte Kovariate für den Serumphosphat-Basiswert und die Interaktion Basiswert nach Besuch. Die Behandlungsunterschiede in Woche 12, sowie Woche 1 bis 4 und Woche 5 bis 11, wurden mit dem zuvor genannten Modell eingeschätzt. Dasselbe Modell wurde an die prozentuale Veränderung des LDL-C Basiswert angepasst. Um zusätzliche unterstützende Informationen zu erhalten, wurden Behandlungsunterschiede zu anderen Zeitpunkten mit dem gleichen Modell eingeschätzt. Die Schätzung von Behandlungsunterschieden in Woche 12 wurde mit einem 95 % KI und dem zugehörigen p-Wert gezeigt. LS Mittelwerte für jeden Besuch wurden mit dem Standardfehler und der Anzahl der Probanden, die zum LS Mittelwert beitrugen, präsentiert. Einige Probanden besaßen aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie keine Werte außer dem Basiswert. Weitere Sensitivitätsanalysen wurden mit dem Basiswert last observation carried forward für ANCOVA und MMRM (Woche 1) durchgeführt um den Einfluss dieser

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Probanden auf die Analyse der Ergebnisse zu evaluieren.
-	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	a) Randomisierung, n=642 b) Intervention, n=642 • Colestilan 3 g, n=104 • Colestilan 6 g, n=102 • Colestilan 9 g, n=99 • Colestilan 12 g, n=103 • Colestilan 15 g, n=102 • Placebo 9 Tabletten, n=79 • Placebo 12 Tabletten, n=27 • Placebo 15 Tabletten, n=26 c) Analyse (ITT), n=410 • Colestilan 3 g, n=104 • Colestilan 6 g, n=101 • Colestilan 9 g, n=97 • Colestilan 12 g, n=100 • Colestilan 15 g, n=99 • Placebo 9 Tabletten, n=77 • Placebo 12 Tabletten, n=27 • Placebo 15 Tabletten, n=26
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-14)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm an der ersten Screening-Untersuchung am 19. Dezember 2007 teil, der letzte Proband vollendete die letzte Studienuntersuchung (Woche 12/Studienende) am 13. November 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

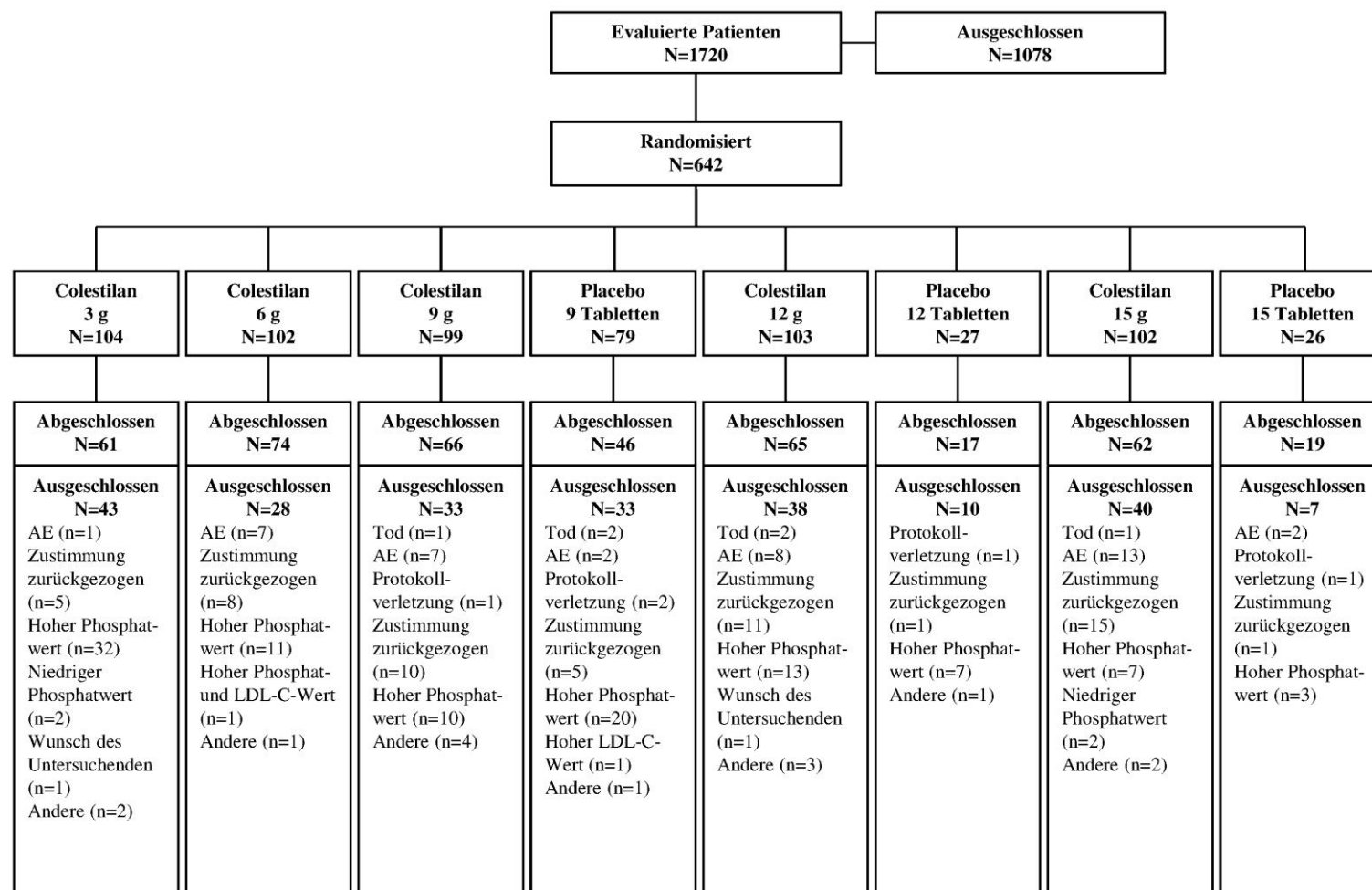


Abbildung 4-14: Patientenfluss MCI-196-E08

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196-E10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase III-Langzeitsicherheitsstudie mit flexibler Dosierung, die Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid (nur Probanden aus dem Sevelamer-Arm von MCI-196-E07) bei Probanden mit CKD Stadium 5 vergleicht. Zusammen mit den Studien MCI-196-E07, MCI-196-E08 und MCI-196-E09⁴⁴ erlaubte Studie MCI-196-E10 eine Exposition mit Colestilan für bis zu 52 oder 56 Wochen oder mit Sevelamer für bis zu 52 Wochen im Gesamten. Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Langzeitsicherheit und des Verträglichkeitsprofils von Colestilan bei Patienten mit CKD auf Dialyse mit Hyperphosphatämie. Sekundäre Ziele beinhalteten die Evaluation der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit, in Bezug auf sowohl Hyperphosphatämie und Dyslipidämie, von flexibel-dosiertem Colestilan. Dies schloss auch eine Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit von Colestilan und Sevelamer ein.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelte es sich um eine 40-wöchige Langzeitsicherheitsstudie, die Probanden mit einschloss, die zuvor in einer der drei Phase III-Studien (MCI-196-E07, MCI-196-E08 oder MCI-196-E09) behandelt wurden. Flexible Dosierung war während der Studie durchgehend erlaubt. Während der ersten 8 Wochen fanden Untersuchungen alle 2 Wochen statt, anschließend alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie bei Woche 40.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3 (10. Juni 2008): - Das Ausschlusskriterium bezüglich Hepatitis, Hepatitis B und C wurde als unverhältnismäßig restriktiv erachtet und entfernt. - Die Studiendauer wurde verlängert. - Die Definition der unerwünschten Ereignisse (AEs) wurde insofern verändert, dass Dialyse-bedingte AEs nicht mehr erfasst wurden. - Die Definition der schweren unerwünschten Ereignisse (SAEs) wurde insofern verändert, dass verschiedene Umstände aufgenommen wurden, nach denen eine Hospitalisierung nicht als SAE betrachtet wird. - Eine Interimanalyse wurde hinzugefügt. - Die Regeln zur Dosistitration bei Untersuchung 2 wurden dahingehend abgeändert, dass Untersucher keine

⁴⁴ Studie MCI-196-E09 wurde wegen Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen. Die Daten der beiden Patienten, die zu diesem Zeitpunkt an MCI-196-E09 teilgenommen hatten, wurden aus dem Studienbericht von MCI-196-E10 entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Titrationentscheidung zur Untersuchung 2 auf Basis von Serumphosphatwerten von Untersuchung 1 treffen konnten, da diese verblindet waren. Local amendment 1 (20. August 2007): Alle Referenzen auf Sevelamer wurden aus dem Protokoll entfernt, mit Ausnahme von Abschnitten, in denen diese Referenzen nötig waren um den allgemeinen Sinn der MCI-196-E10-Studie zu erhalten. Die MCI-196-E07-Studie wurde in keinem Zentrum in Russland durchgeführt und Probanden in Russland erhielten folglich kein Sevelamer als Intervention. Es wurde zudem weiterer Text eingefügt, der klar stellen sollten, dass alle Probanden in Russland Colestilan erhielten und nicht Sevelamerhydrochlorid. Alle Referenzen auf kalziumbasierte Phosphatbinder wurden aus dem Protokoll entfernt, mit Ausnahme von Abschnitt 5.7 (Rescue Medication). Die MCI-196-E09-Studie wurde in keinem Zentrum in Russland durchgeführt und Probanden in Russland erhielten folglich keine kalziumbasierten Phosphatbinder während Studie MCI-196-E10. Abbruch von Studie MCI-196-E09: Die Studie MCI-196-E09 wurde vom Sponsor am 07. Januar 2010 aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen. Lediglich 6 Probanden wurden in diese Studie aufgenommen, von denen 2 Probanden die Studie beendet und in MCI-196-E10 aufgenommen wurden (Probanden E09-042-016 und E09-063-039). Es wurde beschlossen, diese 2 Probanden wegen ihrer geringen Anzahl und der Tatsache, dass der Behandlungsmodus in MCI-196-E09 eine Kombinationstherapie mit reduzierter Dosierung von kalziumbasierten Phosphatbindern darstellte, während in den Studien MCI-196-E07 und –E08 Monotherapien verwendet wurden, aus den zusammenfassenden Tabellen von MCI-196-E10 zu entfernen. Die Daten für diese Probanden werden lediglich gelistet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband konnte Lesen und war in der Lage die Einverständniserklärung zu verstehen und die Studienanweisungen zu befolgen. Der Proband hat die Einverständniserklärung unterzeichnet. 2. Der Proband war klinisch stabil auf Hämo- oder Peritonealdialyse für mindestens 3 Monate, nach Urteil des Untersuchers. 3. Der Proband unterzog sich regelmäßiger Dialysebehandlung: a. Bei Probanden mit Hämodialyse musste diese dreimal wöchentlich in einer Krankenhaus- oder Zentrumssituation durchgeführt werden. Die Dauer musste 3 bis 5 Stunden oder bei High-Flux-Dialyse mindestens 2,5 Stunden, je nach Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums, betragen. b. Bei Probanden mit Peritonealdialyse musste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entweder täglich eine automatische Peritonealdialyse (APD) oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD), beim letztgenannten mit mindestens drei Beutelwechseln pro Tag, durchgeführt werden. - Der Proband besaß einen Kalziumdialysatgehalt von zwischen 1 und 1,75 mmol/l, abhängig vom Behandlungsstandard des behandelnden Zentrums. Der Kalziumdialysatgehalt musste während der Studie konstant bleiben. - Der Proband war auf stabilisierter Phosphatdiät, nach Maßgabe des Arztes. - Der Basiswert für Kt/V (Single-Pool) betrug mindestens 1,2 für Hämodialyse-Probanden und wöchentlich von mindestens 1,8 für Peritonealdialyse-Probanden. - Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Sexuell-aktive weibliche Probanden mussten zustimmen erforderliche Maßnahmen zu ergreifen, um während der Studiendauer nicht schwanger zu werden. - Männliche Probanden musste zustimmen geeignete Verhütungsmaßnahmen während der Studiendauer zu treffen. - Hatte der Proband zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen und dort Sevelamerhydrochlorid erhalten, musste er alle 12 Wochen der Studienbehandlung vollendet haben. - Hatte der Proband zuvor an der Studie MCI-196-E07 teilgenommen und dort Colestilan oder Placebo erhalten, musste er alle 16 Wochen der Studienbehandlung vollendet haben. - Hatte der Proband zuvor an der Studie MCI-196-E08 teilgenommen, musste er alle 12 Wochen der Studienbehandlung vollendet haben. - Hatte der Proband zuvor an der Studie MCI-196-E09 teilgenommen, musste er alle 12 Wochen der Studienbehandlung vollendet haben. <i>Ausschlusskriterien</i> - Der Proband hatte klinisch signifikante medizinische Komorbiditäten, die seine Sicherheit substanziell gefährden könnten oder ihm einem unverhältnismäßigen Risiko aussetzen, signifikant mit der Studienprozedur interferieren würde oder ihn (nach Ansicht des Untersuchers) für die Aufnahme in die Studie ungeeignet erscheinen lassen. - Der Proband hatte einen body mass index (BMI) $\leq 16,0 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ - Der Proband besaß eine Vorgeschichte mit Problemen der gastrointestinalen Motilität, inklusive Dysphagie oder Schluckbeschwerden oder gastrointestinale Unregelmäßigkeiten wie chronische oder schwere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Obstipation, sigmoidaler Colitis, Ulzera oder bedeutender chirurgischer Eingriffe in den Gastrointestinaltrakt. 4. Der Proband hatte eine Gallenobstruktion oder eine nachgewiesene Leberdysfunktion, d.h. Zirrhose, hepatorenales Syndrom oder hatte einen Leberfunktionstest mit Werten dreifach über dem Normalen für mindestens zwei der Messungen (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Transferase (AST), alkaline Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)). 5. Der Proband hatte einen positiven Test auf Antikörper des humane Immundefizienz-Virus (HIV) 1 und 2. 6. Der Proband besaß eine Vorgeschichte zu Alkoholmissbrauch innerhalb des letzten Jahres. 7. Der Proband litt an einem Anfallsleiden. 8. Der Proband besaß eine Vorgeschichte für Arzneimittel- oder sonstige Allergien, die einer Beteiligung an der Studie entgegen gestanden hätten. 9. Der Proband verwendete eines der folgenden Arzneimittel: Colestyramin, Colestipol oder Colesevelam. 10. Der Proband besaß einen temporären Katheter als Gefäßzugang und zeigte aktive Anzeichen einer Entzündung oder Infektion als Folge dieses Zugangs. 11. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation (mit Ausnahme der Studien MCI-196-E07, MCI-196-E08 und MCI-196-E09) in den letzten 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder bei einem experimentellen biologischen Produkt innerhalb der letzten 90 Tage teilgenommen. 12. Bei Peritonealdialysepatienten: der Proband besaß eine Vorgeschichte an Peritonitis (innerhalb der letzten drei Monate).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 128 Zentren in der Tschechischen Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Mazedonien, Malaysia, Polen, der Russischen Föderation, Serbien, Südafrika, Spanien, Ukraine und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Da es sich bei dieser Studie um eine Extensionsstudie der Originalstudien MCI-196-E07, MCI-196-E08 und MCI-196-E09 handelte, wurden Auftragsforschungsunternehmen und Untersucher aufgrund ihrer Rekrutierung in den Originalstudien und dem Vorhandensein von Probanden, die der Teilnahme an MCI-196-E10 zugestimmt hatten, ausgewählt. Zu Beginn der Studie war i3 Research das einzige Auftragsforschungsunternehmen, das mit den klinischen Monitoring-Aufgaben betraut wurde. Wegen Rekrutierungsproblemen in den Originalstudien wurden jedoch weitere Auftragsforschungsunternehmen beauftragt neue Studienzentren zu identifizieren und zu verwalten. Diese zusätzlichen Zentren rekrutierten weitere Patienten für die Originalstudien, die später auch MCI-196-E10 teilnahmen. Die Verwaltung der entsprechenden Zentren verblieb in der Verantwortung des jeweiligen Auftragsforschungs-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unternehmens während MCI-196-E10. Für die Studie MCI-196-E08 wurde Malaysia als weiteres Land ausgewählt, aufgrund seiner bekannten Beteiligung und signifikanten Rolle bei der Rekrutierung von Probanden in anderen klinischen Studien zur Hyperlipidämie. MySMO wurde beauftragt über ihre Partnerorganisation Clinical Research Centre (CRC), Malaysia, neue Zentren zu identifizieren und finanzielle Vereinbarungen mit diesen zu treffen. Während des Verlaufs der Studie zeigte sich, dass CRC nicht in der Lage war weiterhin die Studienzentren in Malaysia zu verwalten und zu monitoren, so dass PharmaNet Pte Ltd. diese Aufgabe bis zum Ende der Studie übertragen wurde. Unabhängig davon blieb MySMO der Vertragspartner für alle Zentren in Malaysia. Für die Studie MCI-196-E08 wurden weiterhin zusätzliche Zentren in Russland aufgrund ihres hohen Rekrutierungspotentials empfohlen. Da i3 Research jedoch nicht in der Lage war weitere Studienzentren zu identifizieren und zu verwalten, wurde Worldwide Clinical Trials damit beauftragt diese Aufgabe zu übernehmen. Für die Studie MCI-196-E07 konnte PAREXEL weitere Zentren in europäischen Ländern und in Südafrika identifizieren, in den die Studie durch i3 Research bereits durchgeführt und überwacht wurde, wodurch die Vorbereitungszeiten minimiert wurden. <i>Sponsor der Studie</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku Tokyo 103-8405 Japan Tel: + 81 (0) 3 3241 4739 Fax: + 81 (0) 3 3241 4757
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Intervention</i> Colestilan <i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 1 g Wirkstoff <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten (Startdosis: 2 Tabletten dreimal täglich) <i>Titration</i> Dosistitration war alle 2 Wochen in den ersten 8 Wochen und anschließend alle 4 Wochen zulässig. Die Dosis konnte auf Basis des letzten Serumphosphatwertes auf- oder abtitriert: - Bei einem Serumphosphatwert >1,78 mmol/l wurde die Dosis auftitriert. - Bei einem Serumphosphatwert <1,13 mmol/l wurde die Dosis abtitriert. - Bei einem Serumphosphatwert zwischen 1,13 und 1,78 mmol/l wurde die Dosis nicht verändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Intervention</i> Sevelamerhydrochlorid (Renagel[®])⁴⁵ <i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 800 mg Wirkstoff <i>Anwendung</i> Dreimal täglich 1, 2, 3, 4 oder 5 Tabletten jeweils zu den Mahlzeiten. Startdosis war die selbe, wie zur letzten Untersuchung in MCI-196-E07 <i>Titration</i> Identisch zu Colestilan
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	<i>Primäre Endpunkte</i> Der primäre Endpunkt war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (AEs) und die Veränderung der Sicherheitsparameter (Laborwerte, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm und ärztliche Untersuchung) vom Basiswert (der Originalstudie) zum Ende von MCI-196-E10 (d.h. zu MCI-196-E10 Woche 40 oder zur letzten Beobachtung, wenn ein Proband die Studienteilnahme vorzeitig abbrach). <i>Sekundäre Endpunkte</i> - Absolute Veränderung vom Basiswert zum Ende von MCI-196-E10 der folgenden Wirksamkeitsparameter (Werte des Zentrallabors): Serumphosphat, Serumkalzium, Serum-Ca x P-Ionenprodukt, Serum-iPTH, Serumharnsäure und Serum-C-reaktives-Protein (nur für Probanden aus MCI-196-E07 und MCI-196-E08). - Prozentuale Veränderung vom Basiswert zum Ende von MCI-196-E10 für die folgenden Wirksamkeitsparameter: Serum-LDL-C, Serum-Gesamtcholesterin und Serumtriglyzeride. - Anteil an Respondern zum Ende von MCI-196-E10 für Serumphosphat, Mineralstoffwechsel (Serumphosphat, Serumkalzium, Serum-Ca x P-Ionenprodukt und Serum-iPTH) und Serum-LDL-C. - Inzidenz von AEs und Veränderung von Sicherheitsparametern vom Start von MCI-196-E10 bis zum Ende. - Absolute (oder prozentuale) Veränderung der sekundären Wirksamkeitsparametern (mit Ausnahme von Respondern) vom Start von MCI-196-E10 zum Ende. <i>Zusätzliche vordefinierte Endpunkte</i> - Absolute (oder prozentuale) Veränderung vom Basiswert zum Ende von MCI-196-E10 für: - o Glykosyliertes Hämoglobin A1c (HbA1c) - o Glucose

⁴⁵ Zum Zeitpunkt der Studie war Sevelamerhydrochlorid (Renagel[®]) die einzig verfügbare Formulierung von Sevelamer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Serumeisen, ungesättigte Eisenbindungskapazität und prozentuale Transferrinsättigung (nur bei Probanden aus MCI-196-E07)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n.a.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich hierbei um eine Langzeitsicherheitsstudie handelte, wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen wurden für ausgewählte Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter durchgeführt, basierend auf sämtlichen verfügbaren Daten am 15. März 2010 und 1-Jahres-Ergebnissen für Probanden, die die finale Studienuntersuchung vor 30. April 2010 hatten. Die Ergebnisse der Interimanalysen wurden im Studienbericht nicht zusammengefasst.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Da es sich hierbei um eine Extensionsstudie handelt, wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Die Probanden erhielten die Intervention, die sie auch in den Originalstudien erhalten hatten (Ausnahme: Probanden, die in MCI-196-E07 Placebo erhalten hatten, erhielten in MCI-196-E10 Colestilan).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	n.a.
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	n.a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	n.a.
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?	Es handelte sich bei dieser Extensionsstudie um eine offene Langzeitsicherheitsstudie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	n.a.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsvariablen wurden für die ITT1-, ITT2-, ITT1.7- und die ITT2.7-Populationen zusammenfassend dargestellt. Sofern nicht anders spezifiziert, wurden die Ergebnisse nach Intervention und Untersuchungstermin zusammengefasst. Auflistungen wurden für alle Probanden generiert und beinhalteten die Daten aus den Originalstudien und MCI-196-E10. Die absolute (oder prozentuale) Veränderung vom Basiswert zum Ende von MCI-196-E10 wurde in den ITT2- und ITT2.7-Populationen evaluiert. Die absolute (oder prozentuale) Veränderung vom Start von MCI-196-E10 zum Ende wurde in den ITT1- und ITT1.7-Populationen evaluiert. Die Wirksamkeitsvariablen wurden zusammenfassend als deskriptive Statistik mit Hilfe von n, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen und Frequenz und prozentualer Anteil für kategoriale Variablen. Die beobachteten Werte für jeden Wirksamkeitsparameter wurden zusammenfassend (für ITT1, ITT2, ITT1.7 und ITT2.7) als deskriptive Statistik nach Untersuchung und Intervention dargestellt. Auflistungen nach Proband für sämtliche Wirksamkeitsparameter wurden getrennt nach Intervention und Untersuchung generiert. Als Wirksamkeitsvariablen wurden die folgenden betrachtet: - Die absolute Veränderung vom Basiswert zum Ende MCI-196-E10 für die Serumspiegel an Phosphat, Kalzium, Ca x P, iPTH, Harnsäure und C-reaktivem Protein (Probanden aus MCI-196-E07 und MCI-196-E08). - Die prozentuale Veränderung vom Basiswert zum Ende von MCI-196-E10 für Serum-LDL-C, Serumgesamtcholesterin, Serum-HDL-C und Serumtriglyzeride. Für die oben genannten Werte wurden weiterhin die absolute (oder prozentuale) Veränderung vom Start von MCI-196-E10 zum Ende dargestellt. Für jeden Wirksamkeitsparameter wurde die statistische Signifikanz der absoluten (oder prozentualen) Veränderung vom Basiswert mit Hilfe eines gepaarten t-Tests (zweiseitig mit 5 % Signifikanzniveau) für den Vergleich von Basiswert (Start von MCI-196-E10) und Woche 12 (LOCF) und Woche 40 (LOCF) untersucht. Diese Analyse wurde in der ITT2- und der ITT2.7-Population durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	1. Übersichtstabellen zum Serumphosphatwert wurden für die folgenden Basiswert-Subgruppen (Basiswert der Originalstudie) der ITT2- und ITT2.7-Population generiert: - Serumphosphat am Basiswert (<2,42 mmol/l, ≥2,42 mmol/l) - Dialysetyp - Diabetesstatus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- HbA1c zum Basiswert (<7,0 %, ≥7,0 %) - Altersgruppe (<65 Jahre, ≥65 Jahre) - Geschlecht - Probanden mit kalziumbasierten Phosphatbinder in MCI-196-E10 2. Übersichtstabellen zum LDL-C-Wert wurden für die folgenden Basiswert-Subgruppen (Basiswert der Originalstudie) der ITT2- und ITT2.7-Population generiert: - Serum-LDL-C am Basiswert (<2.59 mmol/l, ≥2.59 mmol/l) - Dialysetyp, - Diabetesstatus 3. Übersichtstabellen zum HbA1c-Wert wurden für die folgenden Basiswert-Subgruppen (Basiswert der Originalstudie) der ITT2- und ITT2.7-Population generiert: - HbA1c zum Basiswert (<7,0 %, ≥7,0 %) 4. Übersichtstabellen zum Glucose-Wert wurden für die folgenden Basiswert-Subgruppen (Basiswert der Originalstudie) der ITT2- und ITT2.7-Population generiert: - Glucose zum Basiswert (<7,0 mmol/l, ≥7,0 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	Colestilan a) Es fand keine erneute Randomisierung statt (Extensionsstudie). b) 432 Probanden erhielten die Intervention c) 432 Probanden wurden in den SAF1- und SAF2-Populationen analysiert, 429 Probanden in den ITT1- und ITT2-Populationen. Weiterhin wurden 76 Probanden in den SAF1.7- und SAF2.7-Populationen analysiert und 75 Probanden in den ITT1.7- und ITT2.7-Populationen. Sevelamerhydrochlorid a) Es fand keine erneute Randomisierung statt (Extensionsstudie). b) 124 Probanden erhielten die Intervention c) 124 Probanden wurden in den SAF1-, SAF2-, ITT1-, ITT2-, SAF1.7-, SAF2.7-, ITT1.7- und ITT2.7-Populationen analysiert
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-15)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum	Die ersten Probanden (Probanden E07-038-002 und E07-038-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	003) wurden am 31. Oktober 2007 in die Studie aufgenommen, der letzte Proband (E07-227-851) beendete die letzte Untersuchung (Woche 40) am 06. August 2010.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

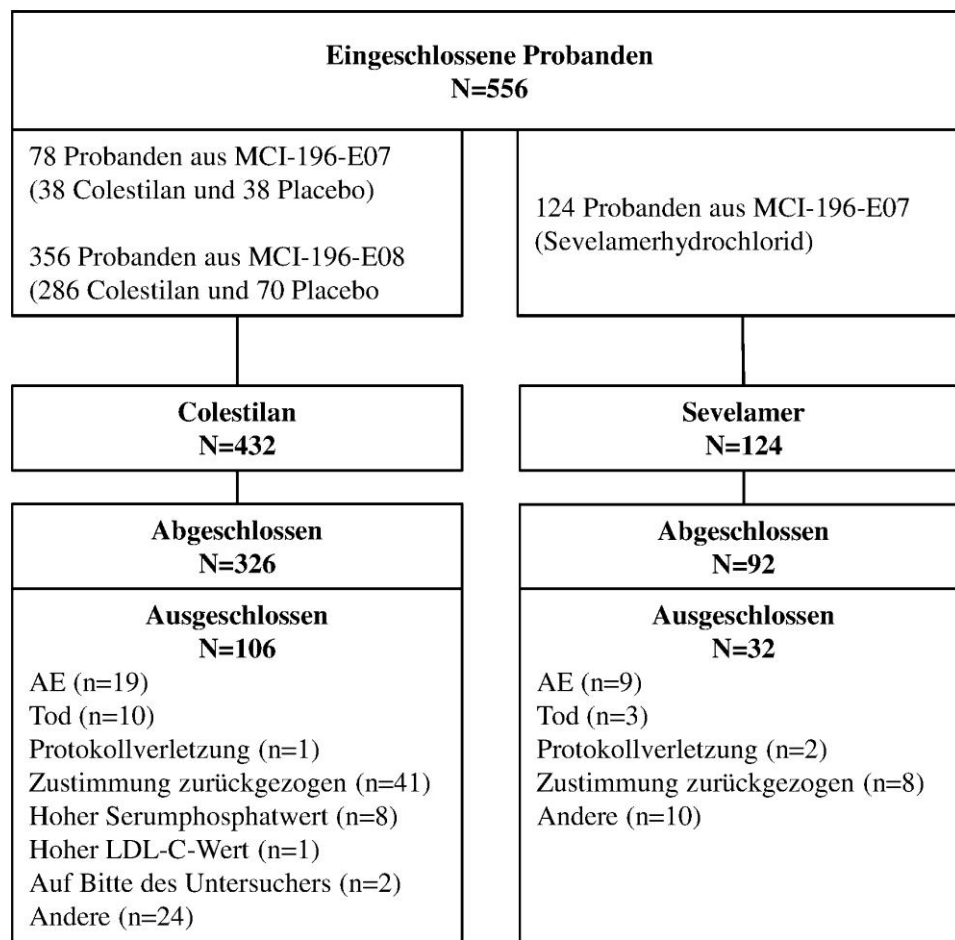


Abbildung 4-15: Patientenfluss MCI-196-E10

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCI-196- J18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Colestilan gegenüber Placebo in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patienten unter chronischer Hämodialyse zu untersuchen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine multizentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie, mit einer 2-wöchigen Beobachtungsphase und einer 2-wöchigen Behandlungsphase. Die Probanden wurden einer von 2 Behandlungsgruppen zugeteilt (mit einem Verhältnis von Colestilan gegenüber Placebo von 2:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Folgende Probanden sollen ausgeschlossen werden: - Probanden, bei denen die unerwünschten Ereignisse nicht untersucht werden können, da sie die Institution während der Behandlungsphase nie besuchten. - Probanden deren Labortests während der Behandlungsphase zu keinem Zeitpunkt durchgeführt wurde - Probanden, bei denen kein EKG ausgeführt wurde
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<i>Einschlusskriterien</i> 1. Der Proband war klinisch stabil auf Hämodialyse. Die Dialyse wurde 3-mal wöchentlich für mindestens 3 Monate durchgeführt. 2. Der Proband wurde mit einem Kalziumdialysatgehalt von 3,0 mEq/l dialysiert. 3. Der Proband war unter stabiler Serumphosphatkontrolle mit Phosphatbinder-Therapie für mindestens einen Monat. 4. Probanden, die Vitamin D Präparate einnahmen, bekamen eine stabile Dosis Vitamin D für mehr als 1 Monat. 5. Probanden, deren Phosphatkonzentration vor der Dialyse nach dem längsten interdialytischen Intervall >6.5 mg/dl war und <10 mg/dl in Woche 1 nach dem Start der Auswaschphase. 6. Weibliche oder männliche Probanden die mindestens 20 Jahre alt waren. 7. Der Proband wurde im ambulanten Bereich behandelt. 8. Der Proband war in der Lage die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. <i>Ausschlusskriterien</i> 1. Der Proband hatte schwerwiegende (z.B. solche, die eine Krankenhauseinweisung oder OP notwendig machten) Herz-, Leber-, respiratorische, gastrointestinale,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hämatologische oder endokrine Erkrankungen . 2. Probanden mit ernsten Komplikationen, wie z.B. Neoplasmen, schwere Infektionen, etc. 3. Der Proband verwendete eines der folgenden Mittel: - Säurebinder (Phenylbutazon, Warfarin, Chlorothiazid, etc.) - Tetracycline - Phenobarbital - Thyroidale oder Thyroxine Präparate - Digitalis - Chenodeoxycholsäure. 4. Probanden, die Colestilan (Colestimide, Markenname: Cholebine®) einnahmen. 5. Probanden mit Alkohol- oder Drogensucht. 6. Schwangere, stillende Frauen oder Frauen mit Anzeichen einer Schwangerschaft oder in der Hoffnung einer Schwangerschaft . 7. Probanden mit einer Vorgeschichte einer Arzneimittelunverträglichkeit. 8. Der Proband hatte an einer klinischen Studie mit experimenteller Medikation in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn teilgenommen. 9. Probanden, die aus Sicht des Studienleiters nicht für die Studie geeignet waren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<i>Sponsor</i> Mitsubishi Pharma Corporation 2-6-9 Hiranomachi, Chuo-Ku, Osaka-Shi 541-0046
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Colestilan:</i> Filmtabletten (500mg Wirkstoff) zur oralen Aufnahme. <i>Anwendung:</i> 4 Tabletten zu jeder Mahlzeit (dreimal täglich) <i>Placebo:</i> äußerlich nicht von Colestilan zu unterscheiden, aber enthält kein Colestilan <i>Anwendung:</i> Wie Colestilan
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	<i>Primärer Endpunkt:</i> Abnahme im Serumphosphatspiegel, da dies das primäre Ziel der Hyperphosphatämiebehandlung ist. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Da die Hyperphosphatämie sekundäre Schilddrüsenüberfunktionen und ektopische Kalzifikation verursacht, sind die sekundären Endpunkte: Serumkalzium, <i>corrected calcium</i>, Kalzium/Phosphat Produkt und iPTH. Zusätzlich, da Colestilan den Serumcholesteringehalt senkt, wurden LDL-C, HDL-C und Gesamtcholesterin evaluiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine														
7	Fallzahl															
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Anzahl an Probanden war 32 für die Colestilangruppe und 16 für die Placebogruppe (Population für die Analyse war 24 Colestilan und 12 Placebo) Da diese Studie die erste war, die die Wirksamkeit von Patienten mit Hyperphosphatämie untersuchte, wurde die geplante Anzahl an Probanden so festgelegt, dass sie praktikabel war. Die Anzahl der Probanden in der Placebogruppe war, wegen ethischer Berücksichtigung, halb so groß wie die Anzahl in der Colestilangruppe. Die statistische Power wird unten angezeigt, unter der Voraussetzung, die Veränderung in Serumphosphat wäre -1,0 ~ 1,5 mg/dl in der Colestilan-Gruppe und 0,0 ~ 0,5mg/dl in der Placebo-Gruppe, mit einer Standardabweichung von 2,0 und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Table 9.7.2 Power <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Change amount (mg/dL)</th><th rowspan="2">Power</th></tr> <tr> <th>MCI-196</th><th>Placebo</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1.0</td><td>0.0</td><td>26%</td></tr> <tr> <td>-1.0</td><td>0.5</td><td>50%</td></tr> <tr> <td>-1.5</td><td>0.5</td><td>74%</td></tr> </tbody> </table>	Change amount (mg/dL)		Power	MCI-196	Placebo	-1.0	0.0	26%	-1.0	0.5	50%	-1.5	0.5	74%
Change amount (mg/dL)		Power														
MCI-196	Placebo															
-1.0	0.0	26%														
-1.0	0.5	50%														
-1.5	0.5	74%														
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.														
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge															
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der <i>study drug allocation controller</i> teilte die Medikamente randomisiert zu.														
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Probanden wurden der Studienmedikation in zwei Gruppen zugeteilt. Das Verhältnis zwischen den Gruppen betrug 2:1 (Colestilan:Placebo), die Blockgröße 6 die Anzahl der Blöcke 15. Der Randomisierungsschlüssel wurde mit Hilfe von RANUNI, der Zufallszahlen-Generierungsfunktion innerhalb SAS erstellt, um uniforme Zufallszahlen herzustellen. Der Randomisierungsschlüssel war innerhalb der Zentren und innerhalb verschiedener Serumphosphatkonzentrationen angelegt (6,5-7,4, 7,5-8,4, 8,5-9,9).														
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Das Einschreibungszentrum wies jeden Probanden der Colestilan- oder Placebo-Gruppe in aufsteigender Reihenfolge basierend auf dem Randomisierungsschlüssel zu. Die Medikamentennummer, korrespondierend zu der jeweiligen Gruppe wurde randomisiert ausgewählt anhand des Randomisierungsschlüssel.														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der <i>study drug allocation controller</i> teilte die Medikamente randomisiert zu.
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 + b) Placebo-Tabletten waren äußerlich nicht von Colestilan-Tabletten zu unterscheiden. Die Zuordnungstabellen wurden unzugänglich aufbewahrt und waren nur für den <i>study drug randomized allocation controller</i> zugänglich. Alle Beteiligten der Studie wurden während der Einnahme der Medikamenten und bis alle Tests für alle Probanden beendet waren verblindet. c) n. a. Der <i>randomized allocation controller</i> bestätigte die Ununterscheidbarkeit der Verpackungen von Colestilan und Placebo zu zwei Beobachtungszeitpunkten und erfasste die Ergebnisse in Dokumenten, die an den Sponsor übermittelt wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es wurden alle Tabletten mit einem weißen Film überzogen, so dass jegliche Unterschiede in der Oberflächenerscheinung oder –textur zwischen Colestilan und Placebo (Lactose) maskiert wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</i> Für den Serumphosphatwert in Woche 2 nach Behandlungsstart wurde ein 95% KI für die Veränderung vom Basiswert in jeder Gruppe berechnet und ein Ein-Stichproben-t-Test durchgeführt. Um die beiden Gruppen zu vergleichen wurde eine ANCOVA durchgeführt <i>Sekundärer Wirksamkeitsanalyse:</i> Für jeden gemessenen Parameter wurde für Woche 2 nach Beginn der Behandlungsphase ein 95 % KI für die Veränderung vom Basiswert in jeder Gruppe berechnet und ein Ein-Stichproben-t-Test durchgeführt. Bezüglich des Unterschieds zwischen Gruppen wurde ein 95 % KI für die Veränderung der Mengen berechnet und ein Zweistichproben-t-Test durchgeführt. Diachronische Veränderungen innerhalb der Beobachtungsperiode wurden ebenfalls untersucht. Daten für deskriptive Analysen und 95 % KI in jeder Gruppe wurden für die Veränderung zwischen Basiswert und Woche 2 berechnet und ein Ein-Stichproben-t-Test durchgeführt. Diachronische Veränderungen in der Behandlungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden mit einem Mixed-Model untersucht. Das Mixed-Model wird wie folgt definiert: Variate: Gemessene Serumwerte Faktor: [Fixe Effekte] Intervention: (0: Colestilan, 1: Placebo) Zeitpunkte: (0: direkt vor dem Beginn der Behandlungsphase 1: Woche 1 nach dem Start der Behandlungsphase 2: Woche 2 nach Start der Behandlungsphase) Studienmedikament x Zeit [Zufällige Effekte] Probanden Diachronische Muster nach Woche und Gruppe wurden in Diagrammen präsentiert. Sekundäre Endpunkte (Serumlipide): Daten für deskriptive Analysen und 95 % KI in jeder Gruppe werden für die Veränderung zwischen Basiswert und Woche 2 berechnet und ein Ein-Stichproben-t-Test durchgeführt. Sicherheit: (1) Unerwünschte Ereignisse: Die Inzidenz in jeder Gruppe wurde berechnet und ein χ^2-Test durchgeführt (alternativ Fisher's Exact-Test), sowie ein 95 % KI für den Unterschied zwischen den Gruppen berechnet. (2) Klinische Labortests, körperliche Untersuchungen, Ergebnisse des EKGs: Ein Ein-Stichproben-t-Test wurde für die in Woche 1 und 2 gemessenen Werte nach der Behandlungsphase durchgeführt. Für die Inzidenz der unnormalen Veränderung in jeder Gruppe wurde ein χ^2 Test (alternativ Fisher's Exact-Test) durchgeführt und 95 % KI berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	n. a.
-	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	a) Randomisierung, n = 46 b) Intervention, n = 46 - Colestilan, n= 29 - Placebo, n= 17 c) Analyse, 45 - Colestilan, n = 28 - Placebo, n= 17
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-16)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Proband nahm an der ersten Screening-Untersuchung am 6. Juli 2002 teil, der letzte Proband vollendete die letzte Studienuntersuchung am 13. Januar 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

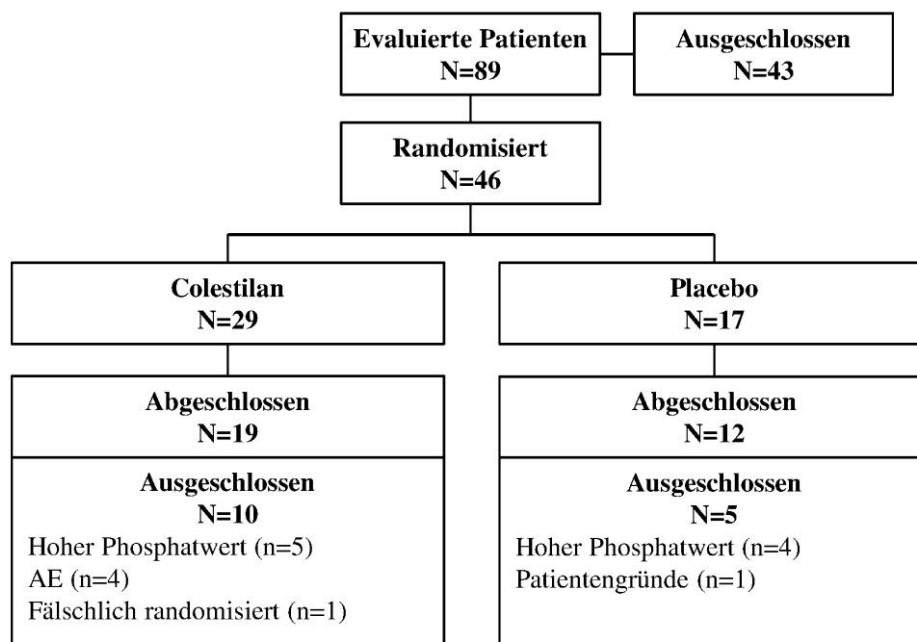


Abbildung 4-16: Patientenfluss MCI-196-J18

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A01

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-A01

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [36]	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die verschiedenen Interventionsgruppen randomisiert. Grundlage war ein Randomisierungsschlüssel, der durch i3 Statprobe (früher: Ingenix) generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel war ausbalanciert, um sicherzustellen, dass jedes Zentrum in etwa gleich viele Probanden in jeder Interventionsgruppe rekrutiert.

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:

Die Randomisierung wurde je Zentrum basierend auf einem Randomisierungsschlüssel durchgeführt, der dem Betreiber des IVRS zur Verfügung gestellt wurde. Das Zentrum kontaktierte das IVRS, gab die Patientennummer an und erhielt die nächste verfügbare Randomisierungszuteilung der offenen Medikation, unabhängig von der Patientennummer.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte
Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.
Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anteil an Respondern (Serumphosphatwert)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Da eine Verblindung nicht vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren in der offenen Dosistitutionsphase prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen). Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen. Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A02

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-A02

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [37]	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Bei dieser Studie handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MCI-196-A01. Da keine neuen Patienten aufgenommen wurden, wurde auf eine erneute Randomisierung verzichtet. Zudem werden beide Studien zusammenfassend betrachtet.

An den entsprechenden Unterpunkten wird jeweils auf den Bewertungsbogen zu MCI-196-A01 verwiesen.

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:

Siehe Bewertungsbogen MCI-196-A01

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:

Siehe Bewertungsbogen MCI-196-A01

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anteil an Respondern (Serumphosphatwert)

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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels von E1 zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da eine Verblindung nicht vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren in der offenen Dosistitrationsphase prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen). Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen. Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

Endpunkt: Mortalität**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A03

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-A03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [38]	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die verschiedenen Interventionsgruppen randomisiert. Grundlage war ein Randomisierungsschlüssel, der durch i3 Statprobe (früher: Ingenix) generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel war ausbalanciert, um sicherzustellen, dass jedes Zentrum in etwa gleich viele Probanden in jeder Interventionsgruppe rekrutiert.

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:

Die Randomisierung wurde je Zentrum basierend auf einem Randomisierungsschlüssel durchgeführt, der dem Betreiber des IVRS zur Verfügung gestellt wurde. Das Zentrum kontaktierte das IVRS, gab die Patientennummer an und erhielt die nächste verfügbare Randomisierungszuteilung der offenen Medikation, unabhängig von der Patientennummer.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes von E1 zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anteil an Respondern (Serumphosphatwert)

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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da eine Verblindung nicht vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren in der offenen Dosistitrationsphase prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen). Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen. Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

Endpunkt: Mortalität**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A04

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-A04

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [39]	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Bei dieser Studie handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MCI-196-A03. Da keine neuen Patienten aufgenommen wurden, wurde auf eine erneute Randomisierung verzichtet. Zudem werden beide Studien zusammenfassend betrachtet.

An den entsprechenden Unterpunkten wird jeweils auf den Bewertungsbogen zu MCI-196-A03 verwiesen.

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:

Siehe Bewertungsbogen MCI-196-A03

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:

Siehe Bewertungsbogen MCI-196-A03

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes von E1 zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anteil an Respondern (Serumphosphatwert)

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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels von E1 zum Endwert (LOCF)**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da eine Verblindung nicht vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren in der offenen Dosistitrationsphase prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen). Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen. Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

Endpunkt: Mortalität**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

Da Kalziumazetat sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-A05

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-A05

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [26]	A
Präsentation der Ergebnisse auf der Jahrestagung der American Society for Nephrology 2010 [27]	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

„Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zu randomisieren.
Probanden wurden basierend auf einem Randomisierungsschlüssel randomisiert. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Zentren angelegt um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden einschreibt.“
(A)

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:

„Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zu randomisieren. Die probanden-spezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.“ (A)

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF)**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumwertes von Woche 12 zu Woche 16 (LOCF)

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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil an Respondern (Serumphosphatwert)

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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität**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

„Placebo und Colestilan wurden identisch verpackt und nummeriert um eine Verblindung zu ermöglichen.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E06

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-E06

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [28]	A
Publikation der Ergebnisse in: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 25(2):574-81 [29]	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

„Probanden wurden im 1:1:1:1-Verhältnis auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einem Randomisierungsschlüssel, der durch i3 Research generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Zentren angelegt, um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden einschreibt. Die Randomisierungsnummern wurden in den einzelnen Zentren sequentiell den Probanden zugeteilt, ausgehend von der niedrigsten Zahl, um sicherzustellen, dass die Randomisierung wie geplant ausgeführt wurde.“ (A)

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:

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.

Die Studienmedikation wurde durch Fisher Clinical Services UK Ltd verpackt und in opaken Blisterstreifen zur Verfügung gestellt. Jeder Streifen enthielt einen Tagesvorrat an Tabletten (18 Stück). Sieben Streifen (ein 1-Wochen-Vorrat) wurden feuchtigkeitsdichte Folientasche gepackt, die Tasche wurde anschließend versiegelt und einen weißen, äußeren Karton verpackt. Drei wöchentliche Kartons wurden in einen größeren weißen Karton (das „patient kit“) verpackt.

Dieses *patient kit* enthielt eine ausreichend große Studienmedikation für den Patienten für die gesamte Behandlungsphase (drei Wochen).“ (A)

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zu Woche 3 (LOCF)**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumwertes vom Basiswert zu Woche 3 (LOCF)**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil an Respondern (Serumphosphatwert)**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität**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

„Die Placebo-Tabletten waren in ihrer Beschaffenheit und Größe identisch zu den Colestilan-Tabletten. Weiterhin erlaubte auch die Verpackung keine Unterscheidung zwischen Colestilan und Placebo.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E07

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-E07

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [30]	A
Präsentation der Ergebnisse auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2012 [31]	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zur Basiswert-Untersuchung und zu Woche 12 zu randomisieren.

Probanden wurden im 1:1-Verhältnis auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einem Randomisierungsschlüssel, der durch PAREXEL generiert wurde. Der Randomisierungsschlüssel wurde innerhalb der Zentren angelegt um sicherzustellen, dass jedes Zentrum etwa gleich viele Probanden einschreibt. Die Randomisierungs-nummern wurde in den einzelnen Zentren sequentiell den Probanden zugeteilt, ausgehend von der niedrigsten Zahl, um sicherzustellen, dass die Randomisierung wie geplant ausgeführt

wurde.

Am Ende der offenen Periode wurden die Probanden lediglich aus der Colestilan-Gruppe re-randomisiert, um für die folgenden vier Wochen entweder weiterhin Colestilan in der gleichen Dosierung zu erhalten oder auf Placebo zu wechseln. Diese Probanden wurden entsprechend ihres Phosphatwertes zu Woche 11 restratifiziert ($\leq 1,78$ mmol/l und $> 1,78$ mmol/l).

Da die Eignung für die Randomisierung von Serumphosphatwert abhängig war, konnten Probanden auf Hämodialyse nicht basierend auf Untersuchungen, die an Montagen oder Dienstagen durchgeführt wurden, randomisiert werden, um zu vermeiden, dass es zu potentiell hohen Veränderungen des Serumphosphatwertes durch Ernährungsunterschiede an den Wochenenden käme. Probanden auf Peritonealdialyse konnten an jedem Tag der Woche randomisiert werden, da hier die entsprechenden möglichen Unterschiede nur sehr gering ins Gewicht fallen.

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:

Placebokontrollierte Periode

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probanden-spezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

Offene Periode

Da Colestilan-Packungen und Sevelamerhydrochlorid-Flaschen offen gekennzeichnet waren, verteilte der Untersucher die Packungen/Flaschen auf die Probanden aus den vorhandenen Vorräten. Ein IVRS wurde nicht verwendet um spezifische Packungen/Flaschen bei jeder Untersuchung zuzuteilen

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Placebokontrollierte Periode

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

Offene Dosistitrationsperiode

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Placebokontrollierte Periode

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

Serumphosphat- (Phosphat und Ca x P-Produkt) und Serumlipidwerte, Gesamtcholesterin und LDL-C) wurden im Zentrallabor verblindet.

Offene Dosistitrationsperiode

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig

gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes von Woche 12 bis 16 (LOCF)**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

Ein IVRS wurde verwendet, um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

Serumphosphat- (Phosphat und Ca x P-Produkt) und Serumlipidwerte, Gesamtcholesterin und LDL-C) wurden im Zentrallabor verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumwertes von Woche 12 bis 16 (LOCF)**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

Ein IVRS wurde verwendet, um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil an Respondern Woche 12 bis 16**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

Ein IVRS wurde verwendet, um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

„Ein IVRS wurde verwendet, um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

„Ein IVRS wurde verwendet, um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

„Ein IVRS wurde verwendet, um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (in der placebokontrollierten Phase)**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

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (in der placebokontrollierten Phase)**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

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (in der placebokontrollierten Phase)**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

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität (in der placebokontrollierten Phase)**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

Ein IVRS wurde verwendet um nummerierte, doppelblinde und probanden-spezifische Packungen auf jeden Probanden zu verteilen. Die probandenspezifische Nummer war auf jedem Umschlag, jeder Packung oder jeder Flasche vermerkt, die verteilt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitutionsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anteil an Respondern Basiswert zu Woche 12**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (in der offenen Dosistitrationsphase)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitutionsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (in der offenen Dosistitrationsphase)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (in der offenen Dosistitrationsphase)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da eine Verblindung nicht vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren in der offenen Dosistitrationsphase prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen). Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen. Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig

angesehen.

Endpunkt: Mortalität (in der offenen Dosistitrationsphase)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitutionsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E08

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-E08

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [32]	A
Präsentation der Ergebnisse auf der Jahrestagung der American Society for Nephrology 2011 [33]	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

„Ein Interactive Voice Response System (IVRS) wurde verwendet um Probanden zur Basiswert-Untersuchung oder zu Woche 3, 6 oder 9 zu randomisieren.

Die Randomisierung wurde basierend auf einem Randomisierungsschlüssel, der durch PAREXEL Biostatistics generiert wurde, durchgeführt, um einen verblindete Aufteilung auf die Colestilan- oder die Placebo-Arme zu ermöglichen.“ (A)

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:

„Ein IVRS wurde zur Zuteilung von Behandlungs-Packungen auf den einzelnen Probanden verwendet. Die Zuteilung mittels IVRS fand zur Basiswertuntersuchung und zu jeder weiteren Zuteilungsuntersuchung statt.“ (A)

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Die relevanten Endpunkte wurden vorab im Prüfplan definiert und im Studienbericht adäquat berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es konnten keine Anhaltspunkte für weitere endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte gefunden werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatwertes vom Basiswert zu Woche 12 (LOCF)

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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumwertes vom Basiswert zu Woche 12 (LOCF)**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil an Respondern**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie

festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie

festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist mit einer hohen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“

war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem Endpunkt um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als „unklar“ anzunehmen. Aufgrund dessen ist jedoch nur mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität**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

„Colestilan 1 g und die entsprechende Anzahl Placebo-Tabletten wurden in identischer Weise beschriftet und verpackt. Zudem hatten alle Tabletten eine gelbliche Filmbeschichtung, wodurch Unterschiede in Oberflächenbeschaffenheit/Textur zwischen Colestilan und Placebo maskiert wurden.

Alle Probanden, in mit 3 g, 6 g oder 9 g Colestilan erhielten 9 Tabletten. Probanden mit 3 g bzw. 6 g Colestilan erhielten zusätzlich 6 bzw. 3 Tabletten Placebo, um die Verblindung sicherzustellen. Es wurden zu dieser Gruppe und zu den Probanden mit 12 g bzw. 15 g Colestilan jeweils passende Placebo-Gruppen gebildet.“ (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCI-196-E10

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MCI-196-E10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [40]	A
Präsentation der Ergebnisse auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2012 [31]	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Bei dieser Studie handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MCI-196-E07. Da keine neuen Patienten aufgenommen wurden, wurde auf eine erneute Randomisierung verzichtet. Zudem werden beide Studien zusammenfassend betrachtet.

An den entsprechenden Unterpunkten wird jeweils auf den Bewertungsbogen zu MCI-196-E07 verwiesen.

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:

Siehe Bewertungsbogen MCI-196-E07

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:

Siehe Bewertungsbogen MCI-196-E07

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Veränderung des Serumphosphatspiegels vom Basiswert zu Woche 12 und Woche 40 (LOCF)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential

beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als
niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Serumkalziumspiegels vom Basiswert zu Woche 12 und Woche 40 (LOCF)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitutionsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anteil an Respondern für den Serumphosphatspiegel zu Woche 40 (oder LOCF)**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Symptomatische Hyperkalzämie**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämien“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“ war nicht *a priori* in der Studie festgelegt, sondern wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation von Colestilan gefordert.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich um einen nicht *a priori* festgelegten Endpunkt handelt, der jedoch als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert wurde, ist das Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung mit „nein“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da eine Verblindung nicht vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung dieses Endpunktes durch subjektive Einflussfaktoren in der offenen Dosistitrationsphase prinzipiell möglich (folglich wäre von einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen). Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, in welche Richtung die Verzerrung der Ergebnisse wirken würde. Zudem ist in einem Vergleich zweier aktiver Therapien, wie sie in den hier genannten Studien stattgefunden hat, die Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes als grundsätzlich niedriger einzuschätzen als in entsprechenden placebokontrollierten Studien. Eine signifikante Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung lässt sich dennoch nicht ausschließen. Da weiterhin jedoch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte ergaben, wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt weiterhin grundsätzlich als niedrig angesehen.

Endpunkt: Mortalität**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

Da Sevelamerhydrochlorid sich in Größe und Form entscheidend von Colestilan unterscheidet, wäre für eine verblindete Studie ein Doppel-Dummy-Design nötig gewesen. Da die höchste Dosierung von 15 g Colestilan einer Tablettenanzahl von 15 Tabletten entspricht, hätte ein Doppel-Dummy-Design zu einer unzumutbaren Erhöhung der ohnehin bereits sehr hohen Tablettenbelastung von Dialysepatienten auf insgesamt 30 Tabletten geführt, wodurch die Durchführung einer verblindeten Studie nicht zu rechtfertigen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung wurde in der offenen Dosistitrationsphase nicht vorgenommen. Da jedoch der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist aufgrund dessen höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.