**Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Linaclotid (Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln)*

Almirall Hermal GmbH

## Modul 4 Kodierung A

*Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.04.2013

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis ... 4**
**Abbildungsverzeichnis ... 10**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 23
4.2.1 Fragestellung ... 23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 24
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 33
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 53
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 66
4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: Abdominelle Schmerzen und Beschwerden sowie Darmfunktion – RCT ... 69
4.3.1.3.1.1 Abdominelle Schmerzen und Beschwerden ... 69
4.3.1.3.1.2 Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang – RCT ... 85
4.3.1.3.1.3 Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM) – RCT ... 94

4.3.1.3.1.4 Stuhlkonsistenz– RCT ..... 113
4.3.1.3.1.5 Blähungen – RCT ..... 121
4.3.1.3.1.6 Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM) (APC) – RCT ..... 131
4.3.1.3.1.7 Schwere der RDS-Symptome – RCT ..... 139
4.3.1.3.1.8 Schwere der Obstipation-Symptome – RCT ..... 145
4.3.1.3.1.9 Abdominelle Krämpfe – RCT ..... 151
4.3.1.3.1.10 Völlegefühl – RCT ..... 155
4.3.1.3.1.11 Grad der Verbesserung der RDS-Symptome – RCT ..... 159
4.3.1.3.1.12 Monatlicher RDS-O-Responder– RCT ..... 169
4.3.1.3.1.13 Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome– RCT ..... 173
4.3.1.3.1.14 Verwendung von Bedarfsmedikation – RCT ..... 179
4.3.1.3.1.15 Reizdarmsyndrom-Schweregrad-Skala (Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System [IBS-SSS]) – RCT ..... 184
4.3.1.3.2 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität– RCT ..... 193
4.3.1.3.2.1 IBS-Quality of Life Assessment (IBS-QoL) - RCT ..... 193
4.3.1.3.2.2 EuroQoL-5D Assessment (EQ-5D) – RCT ..... 206
4.3.1.3.2.3 Short Form-12 Health Survey (SF-12) ..... 211
4.3.1.3.2.4 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C (WPAI: IBS-C) – RCT ..... 216
4.3.1.3.3 Endpunkt Nebenwirkungen– RCT ..... 223
4.3.1.3.4 Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte - RCT ..... 230
4.3.1.3.4.1 Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung – RCT ..... 230
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT ..... 236
4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ..... 247
4.3.2 Weitere Unterlagen ..... 252
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ..... 252
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ..... 252
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ..... 253
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ..... 253
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 253
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 256
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 256
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 256
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 256
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 257
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 257
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 258
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ..... 258
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ..... 258
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ..... 259
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ..... 259
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 259
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ..... 260

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ..... 260
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ..... 260
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ..... 260
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ..... 261
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... 265
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ..... 266
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ..... 267
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ..... 267
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ..... 267
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... 267
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ..... 267
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ..... 269
4.7 Referenzliste ..... 269
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ..... 274**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ..... 275**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ..... 277**
**Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien ..... 278**
**Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien ..... 279**
**Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 280**
**Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 318**

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 4-1. Übersicht der erhobenen Zielparametern und Zuordnung zu patientenrelevanten Endpunkten ..... 27
Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss der Studien in die Nutzenbewertung ..... 28
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ausschluss der Studien in die Nutzenbewertung ..... 28
Tabelle 4-4: Synopse zur Berücksichtigung von Endpunkten im Rahmen der Nutzenbewertung (Positionspapier Linaclotid) [16] ..... 35
Tabelle 4-5: MID der erhobenen Zielparameter ..... 37
Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien der Responder-Analysen ..... 38
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 51
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 52
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 54
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 56
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 58
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 65
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 67
Tabelle 4-16: Operationalisierung abdominelle Schmerzen und Beschwerden - RCT ..... 69
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die abdominelle Schmerzen und Beschwerden in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 71
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Responderrate – Abdominelle Schmerzen und Beschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 72
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Änderung versus Baseline – Abdominelle Schmerzen und Beschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 75
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Abdominelle Schmerzen und Beschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RW-Phase) ..... 80
Tabelle 4-21: Operationalisierung des mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang ..... 87

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials des mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 88
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Responderrate - Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 91
Tabelle 4-25: Operationalisierung von BM (Stuhlgang), SBM (spontaner Stuhlgang), CSBM (vollständige spontaner Stuhlgang), UBM (nicht erfolgreicher Stuhlgang) ..... 96
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BM, SBM, CSBM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 98
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Responderrate - SBM (spontane Stuhlgänge), CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 99
Tabelle 4-28: Änderung versus Baseline – SBM (spontane Stuhlgänge), CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge), UBM (nicht erfolgreiche Stuhlgänge) ..... 104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die CSBM-Frequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RW-Phase) ..... 106
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Stuhlkonsistenz ..... 114
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlkonsistenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 115
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Responderrate - Stuhlkonsistenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 116
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Stuhlkonsistenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 118
Tabelle 4-34: Operationalisierung der Schwere der Blähungen ..... 123
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blähungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 123
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Responderrate - Schwere der Blähungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 125
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Schwere der Blähungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 127
Tabelle 4-38: Operationalisierung der abdominellen Schmerzen und vollständige spontanen Stuhlgängen (APC ) ..... 133
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (APC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 134
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Responderrate – Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (APC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 135
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Schwere der RDS-Symptome ..... 140
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der RDS-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 140
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Responderrate - Schwere der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 142

Tabelle 4-44: Ergebnisse von Änderung versus Baseline - Schwere der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 143
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Schwere der Obstipation ..... 146
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Obstipation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 147
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Responderrate - Schwere der Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 148
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Schwere der Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 149
Tabelle 4-49: Operationalisierung von abdominellen Krämpfen ..... 152
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Krämpfe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 153
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Änderung versus Baseline – Abdominelle Krämpfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 154
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Völlegefühl ..... 156
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Völlegefühl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 157
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - Völlegefühl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 158
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ..... 161
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Grad der Verbesserung der RDS-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 162
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Responderrate - Grad der Verbesserung der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 163
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Grad der Verbesserung der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 165
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RW-Phase) ..... 166
Tabelle 4-60: Operationalisierung des monatlichen RDS-O-Responders ..... 170
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den monatlichen RDS-O-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 171
Tabelle 4-62: Ergebnisse für monatlicher RDS-O-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 172
Tabelle 4-63: Operationalisierung des ausreichenden Rückgangs der RDS-Symptome ..... 174
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den ausreichenden Rückgang der RDS-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 175
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Responderrate - Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 176
Tabelle 4-66: Operationalisierung von der Verwendung von Bedarfsmedikation ..... 180

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung von Bedarfsmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 180
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anstieg - Verwendung von Bedarfsmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 181
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Verwendung von Bedarfsmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 182
Tabelle 4-70: Operationalisierung des IBS-SSS-Fragebogens ..... 185
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung des IBS-SSS-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 186
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - IBS-SSS-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 187
Tabelle 4-73: Operationalisierung des IBS-QOL ..... 195
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung des IBS-QOL-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 196
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - IBS-QOL-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 197
Tabelle 4-76: Operationalisierung des EQ-5D Fragebogens ..... 207
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 208
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 209
Tabelle 4-79: Operationalisierung des SF-12 Fragebogens ..... 212
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 213
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 214
Tabelle 4-82: Operationalisierung der WPAI:IBS-C ..... 217
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI:IBS-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 218
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - WPAI:IBS-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 219
Tabelle 4-85: Operationalisierung der Nebenwirkungen ..... 224
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 224
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 226
Tabelle 4-88: Patienten mit speziellen unerwünschten Ereignissen ..... 228
Tabelle 4-89: Operationalisierung der Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung ..... 231
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 232

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 233
Tabelle 4-92: Responderanalysen zur Subgruppe: Geschlecht ..... 237
Tabelle 4-93: Änderung versus Baseline-Analysen zu Subgruppe: Geschlecht ..... 239
Tabelle 4-94: Responderanalysen zu Subgruppe: Alter ..... 242
Tabelle 4-95: Änderung versus Baseline-Analysen zu Subgruppe: Alter ..... 244
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Metaanalysen für Responderanalysen (Endpunkt Morbidität und Nebenwirkungen) ..... 248
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Metaanalysen für Änderung versus Baseline-Analysen (Endpunke Morbidität, Lebensqualität und zusätzliche patientenrelevanten Endpunkte) ..... 249
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 253
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 254
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 254
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ..... 255
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 255
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 257
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 257
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 258
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 259
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse ..... 263
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 266
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ..... 267
Tabelle 4-111 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel ..... 278
Tabelle 4-112 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel ..... 279
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ..... 281
Tabelle 4-114: Studiendesign und –methodik für die Studie MCP-103-302 ..... 283
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lin-MD-31 ..... 296
Tabelle 4-116: Studiendesign und –methodik für die Studie MCP-103-202 ..... 309

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCP-103-302 ..... 319
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lin-MD-31 ..... 384
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCP-103-202 ..... 449

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 1: PRO-Items ..... 36

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 53

Abbildung 3: Übersicht der Phasen der eingeschlossenen Studien ..... 60

Abbildung 4: Übersicht der Lin-MD-31-Studie ..... 61

Abbildung 5: Wöchentliche Auswertung für abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden und schmerzfreie Tage in % ..... 79

Abbildung 6: Ergebnisse der wöchentlichen Auswertungen der Behandlungsphase und RW-Phase (Lin-MD-31) ..... 81

Abbildung 7: Responder für Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 81

Abbildung 8: Langzeit-Responder für Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 82

Abbildung 9: Responder für Abdominelle Schmerzen (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 82

Abbildung 10: Responder für Abdominelle Schmerzen (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0354 ..... 82

Abbildung 11: Responder für Abdominelle Beschwerden (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 83

Abbildung 12: Responder für Abdominelle Beschwerden (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,032 ..... 83

Abbildung 13: Abdominelle Schmerzen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 84

Abbildung 14: Abdominelle Beschwerden (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 84

Abbildung 15: Abdominelle Beschwerden; Baseline-NRS ≥ 3 (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 84

Abbildung 16: % der Tage ohne abdominelle Schmerzen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 85

Abbildung 17: Abdominelle Schmerzen; % der Tage mit einem Wert der NRS < 3; p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 85

Abbildung 18: Wöchentliche Auswertung für das mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang ..... 92

Abbildung 19: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 93

Abbildung 20: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 93

Abbildung 21: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 94
Abbildung 22: Darstellung der wöchentlichen SBM- und CSBM-Frequenz ..... 106
Abbildung 23: Ergebnisse der wöchentlichen Auswertungen der Behandlungsphase und RW-Phase (Lin-MD-31) ..... 107
Abbildung 24: CSBM 3+1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 107
Abbildung 25: CSBM 3+1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 108
Abbildung 26: CSBM +1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 108
Abbildung 27: CSBM +1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 108
Abbildung 28: CSBM 3 (vollständige spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 109
Abbildung 29: CSBM 3 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 109
Abbildung 30: CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge) (24h nach erster Dosis); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 109
Abbildung 31: SBM +2 (spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 110
Abbildung 32: SBM +2 (spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 110
Abbildung 33: SBM (spontane Stuhlgänge) (24h nach erster Dosis); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 110
Abbildung 34: CSBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 111
Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse für CSBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 111
Abbildung 36: SBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 112
Abbildung 37: UBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,0002; p-Wert (Random effects model) = 0,0006 ..... 112
Abbildung 38: Wöchentliche Auswertung für die Stuhlkonsistenz ..... 119
Abbildung 39: Stuhlkonsistenz (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 120
Abbildung 40: Stuhlkonsistenz (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 120
Abbildung 41: Stuhlkonsistenz (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 121

Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse für Stuhlkonsistenz (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 121
Abbildung 43: Wöchentliche Auswertung für Blähungen ..... 129
Abbildung 44: Blähungen (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 129
Abbildung 45: Blähungen (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0014 ..... 130
Abbildung 46: Blähungen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 130
Abbildung 47: Blähungen Baseline-NRS-Score ≥ 3 (12 Wochen) p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 131
Abbildung 48: APC 3+1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 137
Abbildung 49: APC 3+1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001 ..... 137
Abbildung 50: APC +1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) = 0,0003 ..... 138
Abbildung 51: APC +1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) = 0,0312 ..... 138
Abbildung 52: Schwere der RDS-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 144
Abbildung 53: Schwere der RDS-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 144
Abbildung 54: Schwere der RDS-Symptome (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 145
Abbildung 55: Schwere der Obstipation-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 150
Abbildung 56: Schwere der Obstipation-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 150
Abbildung 57: Schwere der Obstipation-Symptome (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 151
Abbildung 58: Abdominelle Krämpfe (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 155
Abbildung 59: Völlegefühl (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 159
Abbildung 60: Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (RW-Phase) – ITT-Population ..... 167

Abbildung 61: Grad der Verbesserung der RDS-Symptome [US] (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001 ; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 167

Abbildung 62: Grad der Verbesserung der RDS-Symptome [EU] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 168

Abbildung 63: Langzeitresponder-Grad der Verbesserung der RDS-Symptome [EU] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 168

Abbildung 64: Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 169

Abbildung 65: Monatlicher RDS-O-Responder [EU] (2/3 Monaten); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 173

Abbildung 66: Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 177

Abbildung 67: Sensitivitätsanalyse für ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 177

Abbildung 68: Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 178

Abbildung 69: Sensitivitätsanalyse für ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 178

Abbildung 70: Anteil der Patienten, die einen Anstieg in der Verwendung von Bedarfsmedikation zeigen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 183

Abbildung 71: Tage in %, an denen Bedarfsmedikation verwendet wurde (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 184

Abbildung 72: Gesamtpunktzahl IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 191

Abbildung 73: Schwere der abdominellen Schmerzen IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 192

Abbildung 74: Frequenz der abdominellen Schmerzen IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 192

Abbildung 75: Schwere der abdominellen Distension IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 192

Abbildung 76: Unzufriedenheit mit der Darmfunktion IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 192

Abbildung 77: Globales Wohlfühlen IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 193

Abbildung 78: IBS-QoL Gesamtwert (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 203

Abbildung 79: IBS-QoL Dysphorie (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0004 ..... 203

Abbildung 80: IBS-QoL Beeinträchtigung der Aktivität (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0;0593, p-Wert (Random effects model) = 0,0741 ..... 204
Abbildung 81: IBS-QoL Körpergefühl (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 204
Abbildung 82: IBS-QoL Sorge um die Gesundheit (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) = 0,0001 ..... 204
Abbildung 83: IBS-QoL Vermeidung von Lebensmitteln (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 205
Abbildung 84: IBS QoL Sozialer Umgang (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 205
Abbildung 85: IBS QoL Sexuelle Aktivität (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 205
Abbildung 86: IBS QoL Beziehungen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) = 0,0002 ..... 205
Abbildung 87: EQ-5D Utility Score (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 211
Abbildung 88: EQ-5D Visuelle Analog Skala (VAS) (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,001; p-Wert (Random effects model) = 0,001 ..... 211
Abbildung 89: SF-12 MCS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 216
Abbildung 90: SF-12 PCS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 216
Abbildung 91: WPAI:IBS-C Absentismus (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,3301; p-Wert (Random effects model) = 0,5112 ..... 221
Abbildung 92: WPAI:IBS-C Presentismus (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,0002; p-Wert (Random effects model) = 0,0002 ..... 222
Abbildung 93: WPAI:IBS-C Auswirkungen der Erkrankung auf die Produktivität (Absentismus + Presentismus) (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0042 ..... 222
Abbildung 94: WPAI:IBS-C Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0001 ..... 222
Abbildung 95: Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,0121, p-Wert (Random effects model) = 0,034 ..... 229
Abbildung 96: Schwere unerwünschte Ereignisse (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,7297 , p-Wert (Random effects model) = 0,7298 ..... 229
Abbildung 97: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 229
Abbildung 98: Therapiezufriedenheit (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001 ..... 235
Abbildung 99: Therapiefortführung (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) = 0,0739 ..... 235

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| APC | Abdominelle Schmerzen und CSBM |
| BCC | Basal-Cell Carcinoma |
| BM | (Bowel Movement) Stuhlgang |
| CMH | Cochran Mantel Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CRO | Clinical Research Organisation |
| CSBM | (Complete spontanous bowel movement) Vollständige spontane Stuhlgänge |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EQ-5D | EuroQol-5D-Assessment |
| IBS-C | Irritable bowel syndrome with constipation |
| IBS-SSS | Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System |
| IBS-QoL | IBS-Quality of Life Assessment |
| ICF | Informed consent form |
| ITT | Intention to treat |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| Lin | Linaclotid |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| MCS | Mental Component Summary |
| MID | Minimal Important Difference |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| ND | Nicht durchgeführt |
| NRS | Numeric Rating Scale |
| OC | Observed Cases |
| PCS | Physical Component Summary |
| Pbo | Placebo |
| PID | Patient Identification |
| PRO | Patient Reported Outcome |
| RCA | Randomization code Administrator |

| | |
|---|---|
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RDS-O | Reizdarmsyndrom mit Obstipation |
| RW | Randomized Withdrawal |
| SAP | Statistical Analysis Plan |
| SCC | Squamous Cell Carcinoma |
| SBM | (spontanous bowel movement) Spontane Stuhlgänge |
| SF-12 | Short Form-12 Health Survey |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| ISB | Individuelle symptomorientierte Behandlung |
| STE | Surrogate Threshold Effect |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| TE | Therapie Effekt |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UBM | (unsatisfied bowel movement) Nicht erfolgreiche Stuhlgänge |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| WHO | World Health Organization |
| WPAI:IBS-C | Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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 von erwachsenen Patienten, die an einem mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp (RDS-O) leiden, mit Linaclotid im Vergleich zur individuellen, symptomorientierten Behandlung (ISB) auf, die dem aktuellen Behandlungsalltag entspricht?

Die Bewertung erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Es werden Zielparameter zur Bewertung herangezogen, welche die Symptomatik des Krankheitsbildes RDS erfassen und dem patientenrelevanten Endpunkt Morbidität zuzuordnen sind. Daneben werden Lebensqualität und Nebenwirkungen als patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

### Datenquellen

Für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Linaclotid wurden alle in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte aussagekräftigen RCT des pharmazeutischen Herstellers, welche placebokontrolliert sind und gleichzeitig die individuelle, symptomorientierte Behandlung abbilden, berücksichtigt. In einer Literaturrecherche in Studienregistern wurden diese Studien ebenfalls identifiziert.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCT, welche die Wirksamkeit von Linaclotid bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp (RDS-O) untersuchten und gleichzeitig die Voraussetzungen für den Zugang zu der individuellen symptomorientierten Behandlung abbildeten. Diese RCT mussten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten beschreiben und außerdem als Volltextpublikation zur Verfügung stehen.

### 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 wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen nur anhand direkter Evidenz nachgewiesen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus den identifizierten RCT für einen direkten Vergleich wurden für Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ISB) für jeden der patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch gegenübergestellt, analysiert und zusammenfassend beschrieben. Meta-Analysen wurden für die Phase-III-Studien durchgeführt und in geeigneten Fällen mit der durchgeführten Phase-II-Studie ergänzt. Abschließend wurde zur Beschreibung des

Zusatznutzens sowie für dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse als solche vorgenommen, unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe der vorliegenden Informationen.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Innerhalb dieser Studien wurden unterschiedliche Zielparameter erhoben, die den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen und zusätzlichen patientenrelevanten Endpunkten zuzuordnen sind.

Morbidität

Beide Phase-III-Studien zeigten sowohl bei den primären Zielparametern der EU (EMA) „Responderrate für abdominelle Schmerzen und Beschwerden“ und „Responderrate für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ als auch bei den primären Zielparametern der US (FDA) „Responderrate APC 3+1“, „Responderrate CSBM 3+1“, „Responderrate für abdominelle Schmerzen, Responderrate APC +1“ eine statistisch signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB. Zusätzlich konnte sowohl bei den sekundären als auch bei den unterstützenden Zielparametern eine signifikante Überlegenheit der Linaclotid-Behandlung und eine klinische Relevanz im Linaclotid-Arm nachgewiesen werden. Die Effektschätzer konnten für jeden dieser Zielparameter für den Zeitraum von 12 Wochen für beide Studien metaanalytisch zusammengefasst werden und zeigten ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid. Bei manchen Zielparametern konnten unterstützend die Effektschätzer der Phase-II-Studie mit eingeschlossen werden.

In der Phase-III-Studie MCP-103-302 wurden zusätzlich Analysen über einen Zeitraum von 26 Wochen durchgeführt, die alle eine gleichbleibende klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome und eine signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen. Eine dauerhafte Wirkung von Linaclotid als erstes Arzneimittel mit der Zulassung der Behandlung des RDS-O ist somit nachgewiesen.

Zusätzlich wurden Ergebnisse der Austritts-/*randomized withdrawal*-Phase (RW-Phase) der Studie Lin-MD-31 deskriptiv dargestellt. Diese zeigen, dass das Absetzen der Linaclotid-Behandlung zu einer Verschlechterung der RDS-Symptome und eine beginnende Linaclotid-Behandlung zu einem schnellen Wirkeintritt führt. Ein Rebound-Effekt aufgrund des Absetzens von Linaclotid war nicht festzustellen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der Phase-III-Studien im Vergleich zur Phase-II-Studie verstärkt untersucht. Hierbei wurde sowohl der krankheitsspezifische Fragebogen IBS-QoL als auch unterstützend der EQ-5D und SF-12 ausgewertet. Die Effektschätzer konnten für jeden dieser Zielparameter für den Zeitraum von 12 Wochen metaanalytisch zusammengefasst werden. Aufgrund der deutlichen und gleichgerichteten Effekte bestand mindestens eine akzeptable Homogenität zwischen den

Phase-III-Studien. Der Großteil der Auswertungen der Fragebögen bezüglich Lebensqualität zeigten eine signifikante Überlegenheit einer Behandlung mit Linaclotid im Vergleich zur individuellen, symptomorientierten Behandlung, die der aktuellen Behandlungswirklichkeit entspricht, plus Placebo. Die Behandlung mit Linaclotid bietet somit eine potente Möglichkeit, die Beschwerden von Patienten zu lindern, die seit durchschnittlich 13 Jahren unter einem mittelschweren bis schweren RDS-O litten und damit auch unter einer stark reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch das Abklingen der Beschwerden wird eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht.

Nebenwirkungen

Im Rahmen dieses Dossiers sind die unerwünschten Ereignisse, die schweren unerwünschten Ereignisse sowie die Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führen, dargestellt. Bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen konnte eine Behandlung mit Linaclotid keine Verbesserung gegenüber der individuellen symptomorientierten Behandlung plus Placebo erzielen. In den Phase-III-Studien war der Vorteil von Placebo nicht signifikant, die metaanalytische Zusammenfassung mit der Phase-II-Studie ergab allerdings ein signifikantes Ergebnis. Dieser beschriebene Effekt ist auf das vermehrte Auftreten gastrointestinaler Funktionsstörungen im Linaclotid-Arm zurückzuführen. Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis war Diarrhö (im Linaclotid-Arm 18 % der Patienten). Das Risiko für diese Nebenwirkung wird jedoch bei Weiterführung der Linaclotid-Behandlung reduziert [1].

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied der berichteten schweren unerwünschten Ereignisse.

Während der Studien gab es bei Linaclotid-Patienten eine signifikant erhöhte Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur ISB plus Placebo. Dies ist vor allem auf das Auftreten von Diarrhö zurückzuführen.

Im EPAR wird das Auftreten von Diarrhö und damit assoziierten Symptomen genannt. Es wird davon ausgegangen, dass dadurch keine klinisch relevanten, schwerwiegenden Nebenwirkungen resultieren. Alle Vorsichtsmaßnahmen sind in der Fachinformation zu Linaclotid beschrieben und in Modul 3 im Rahmen dieses Dossiers gezeigt [2].

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für den Nachweis des Zusatznutzens standen 3 RCT der Evidenzstufe I zur Verfügung. Die hier eingeschlossenen Studienteilnehmer litten im Durchschnitt seit 13 Jahren unter einem mittelschweren bis schweren RDS-O, verbunden mit chronischen abdominellen Schmerzen und einer geringen Lebensqualität. Diese Patienten haben annähernd jede Therapieoption für ihren individuellen Symptomkomplex erprobt, ohne eine ausreichende Linderung der Beschwerden zu erreichen.

Innerhalb dieser RCT wurden unterschiedliche, validierte Zielparameter erhoben, die den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Morbidität

Die Ergebnisse dieser 3 RCT belegen, dass Linaclotid bei allen Symptomen des Reizdarmsyndroms zu einer klinisch relevanten Verbesserung führt. Es reagieren dabei signifikant mehr Patienten, die Zugang zur individuellen symptomorientierten Behandlung hatten, unter Linaclotid als Responder mit einer Verbesserung der Symptomatik als unter Placebo. Abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, Obstipation, Blähungen, die Stuhlkonsistenz und die damit verbundene Abnahme der Anstrengung bei Stuhlgängen, sowie abdominelle Krämpfe und Völlegefühl können mit der Gabe von Linaclotid verbessert werden. Auch bei allen globalen Zielparametern, die unterschiedliche Symptome des RDS-O abbilden, führt eine Behandlung mit Linaclotid zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes. Diese Nachweise konnten in mindestens 2 Studien mit einem signifikanten Ergebnis im Vergleich zur ISB plus Placebo erbracht werden. Linaclotid ermöglicht eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel, § 3 Abs. 1 VerfO und konnte insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung der Erkrankung bewirken. Somit liegt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Linaclotid vor.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit unterschiedlichen, validierten Erfassungsinstrumenten (IBS-QoL, EQ-5D, SF-12) bestimmt. Eine Therapie mit Linaclotid zeigte bei den durchgeführten Analysen eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherpapie (zVT). Somit konnte eine bis dahin nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Diese Nachweise konnten in mindestens 2 Studien mit einem signifikanten Ergebnis im Vergleich zur ISB plus Placebo erbracht werden. Somit liegt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Linaclotid vor.

Nebenwirkungen

Linaclotid ist das erste Arzneimittel, das für die spezifische Indikation RDS mit Obstipation zugelassen ist. Durch die lokale Wirkung im Darm sind systemische Nebenwirkungen gering und es kommt nicht zu einer Symptomverstärkung des RDS-O, wie es bei anderen eingesetzten Arzneimitteln beobachtet wird. Das im Verlauf der Studien am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis ist Diarrhö, welches auf die lokale Wirkung im Darm zurückzuführen ist. Diese Nebenwirkung trat in weniger als 20 % der Linaclotid-behandelten Patienten auf. Eine Reduktion von unerwünschten Ereignissen konnte durch eine Therapie mit Linaclotid nicht erreicht werden.

Die Therapie mit Linaclotid ist mit keinen schwerwiegenden, klinisch relevanten Nebenwirkungen assoziiert.

Zusammenfassung

Bei der Behandlung mit Linaclotid kam es zu einem schnellen Wirkeintritt, der über die Dauer von 6 Monaten eine konstante klinisch relevante Verbesserung der Symptome abbildete. Beim Absetzen von Linaclotid konnte kein Rebound-Effekt, aber ein Wiedereinsetzen der Symptome beobachtet werden.

Für etwa 50 % der eingeschlossenen RDS-Patienten, die seit durchschnittlich 13 Jahren unter einem mittelschweren bis schweren RDS-O leiden, konnte eine klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome nachgewiesen werden, was als großer Therapieerfolg angesehen werden kann. Für diesen Anteil an Patienten, der als Responder (Patienten, die auf eine vierwöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und von einer deutlichen Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten) bezeichnet wird, besteht ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer medikamentösen Behandlung mit Linaclotid.

## 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 Rahmen dieses Dossiers soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen einer Therapie mit Linaclotid (Constella® 290µg[1] Hartkapseln) zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen nachgewiesen werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linaclotid zur Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen wird die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) entsprechend der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV des G-BA gewählt [4]. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien (RCT) in einem direkten Vergleich. Zur Beurteilung werden patientenrelevante Endpunkte herangezogen, diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

[1] Im Verlauf der gesamten klinischen Entwicklung wurden die Verfahren zur Bestimmung der Linaclotid-Konzentration im verwendeten Dosis-Volumen optimiert. Aus diesem Grund ist die in Phase-II-verwendete Dosis von 300µg (basiert auf dem Gesamtpeptidgehalt) mit der aktualisierten und zugelassenen Dosis der Phase-III-Studien von 290µg (basiert ausschließlich auf dem Linaclotidgehalt) gleichzusetzen [3].

### 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.*

Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten, klinischen Studien und somit auf Informationen der höchsten Evidenz. Im Rahmen dieser Studien wurde bei Patienten mit der Diagnose mittelschweres bis schweres RDS-O die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit Linaclotid im Vergleich zu Placebo gezeigt. Zusätzlich hatten die Patienten die Möglichkeit, ihre individuelle RDS-Symptomatik studienbegleitend medikamentös zu behandeln. Bezeichnend für die Schwere der Erkrankung und die Schwierigkeit der Heilung ist, dass die beobachteten Patienten seit durchschnittlich 13 Jahren an einem mittelschweren bis schweren RDS-O litten [5].

Die dargestellten Phase-III-Studien wurden für die Zulassung in den USA und Europa genutzt. Daraus ergibt sich, dass die von der FDA und der EMA geforderten, unterschiedlichen primären und sekundären Endpunkte erfüllt sein mussten [6, 7]. In diesem Dossier wird der Schwerpunkt auf die von der EMA geforderten Endpunkte gelegt, die durch die Darstellung der FDA-Endpunkte ergänzt werden, insofern sie zusätzliche Informationen bringen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde die individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB), d.h. die Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung des RDS-O (Schmerzen, Obstipation, Blähungen, Krämpfe) gemäß Beratungsgespräch gewählt.

Die berücksichtigten RCT ermöglichen einen direkten Vergleich, da sie die Voraussetzungen für die ISB wie folgt beschrieben abbilden:

Die zugrunde gelegten Studien wurden in den USA durchgeführt, weshalb die Anforderungen der dortigen Food and Drug Administration (FDA) für das Design der Studien maßgebend waren. In der Guideline der FDA heißt es, dass die Studienteilnehmer die Rom-Kriterien erfüllen müssen, welche von der Rome Foundation und der American Gastroentereological Association (AGA) stetig weiterentwickelt werden [6]. Nach AGA soll eine therapeutische Behandlung des RDS mit einer Ernährungsumstellung begonnen werden [8]. Da dieselben RCTs auch für die Zulassung in Europa herangezogen wurden, wurden auch die Kriterien der European Medicines Agency (EMA) berücksichtigt. Diese formuliert als eine Bedingung für Studien in der Indikation RDS, dass Lebensstil und diätische Maßnahmen zur Behandlung dieser Erkrankung vorab stabilisiert und während der Dauer der klinischen Studie beibehalten

werden sollen. Weiterhin führt die EMA an, dass pharmakologische Optionen normalerweise nicht empfohlen sind, es sei denn diätische Maßnahmen haben sich als nicht effektiv erwiesen [7]. Diese Angaben implizieren, dass bei den in den Studien beobachteten Patienten immer eine Ernährungsumstellung stattgefunden hat.

In den hier verwendeten RCT zur Darstellung des Zusatznutzens von Linaclotid hatten die Patienten den Zugang zu einer der Behandlungswirklichkeit entsprechenden individuellen symptomorientierten Behandlung (ISB). Dies war sowohl bei Linaclotid-behandelten Patienten als auch bei Placebo-behandelten Patienten der Fall. Das bedeutet, dass in jedem Studienarm Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung des RDS Studien-begleitend eingenommen werden konnten. Für jedes Symptom des RDS-O war mindestens ein Medikament (Arzneimittelklasse [ATC-Code]: volumenfördernde Abführmittel, Ballaststoffe [A06AC], Probiotika [QA07F90], SSRIs [N06AB], Trizyklische Antidepressiva [N06AA], andere Antidepressiva [N06AX], Entschäumer [A03AX], Anilide [N02BE], NSAIDs [M01A]) erlaubt, falls die Einnahme bereits 30 Tage vor Studienbeginn erfolgte und während der Studie stabil weitergeführt wurde. Anilide und NSAIDs durften nach Bedarf eingenommen werden, falls die Schmerzen nicht RDS-O-abhängig waren. Bisacodyl aus der Arzneimittelklasse der stimulierenden Laxantien konnte zusätzlich als sogenannte Bedarfsmedikation eingenommen werden, falls eine Stuhlentleerung nach 3 Tagen nicht erfolgen konnte oder die Symptome nicht mehr erträglich waren. Alle beschriebenen Medikamente haben in Deutschland entweder die Zulassung für ein Symptom des RDS-O oder sind laut S3-Leitlinie sowie laut Gesundheitsinformation des IQWiG für die Behandlung der Symptome empfohlen [9, 10]. Beim tatsächlichen Gebrauch dieser Arzneimittel kam es zu Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen und Studien. Diese individuelle, symptomorientierte Behandlung ist jedoch laut S3-Leitlinie, IQWiG-Gesundheitsinformation und NICE-Guideline erforderlich, um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten. Laut dieser Institutionen gibt es kein einheitliches Konzept zur Therapie des Reizdarmsyndroms [9-11]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Erkrankung schubweise und mit unterschiedlichen, individuellen Ausprägungen der Symptome verläuft. Das IQWiG äußert sich zu den unterschiedlichen Therapieoptionen wie folgt: „*Ebenso zahlreich […] sind die Mittel und Maßnahmen, mit denen Betroffene versuchen, ihre Beschwerden zu lindern. Manche ändern ihre Ernährung, andere versuchen, beruflichen oder privaten Stress abzubauen. Viele wenden Quellmittel wie Ballaststoff-Präparate oder krampflösende Medikamente (Spasmolytika) an*“[12]. Das NICE legt den Fokus der Therapie auf den Rückgang der RDS-Symptomatik, erwähnt aber auch, dass hierfür eine individuelle Patientenbetrachtung nötig ist und eine Kombination unterschiedlicher Medikationen erforderlich sein kann [11]. Somit ist jeder RDS-O-Patient auf eine individuelle symptomorientierte Behandlung angewiesen.

Die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien hatten eine Dauer von 26 Wochen (MCP-103-302), von 12 Wochen (MCP-103-202) bzw. von 12 (+ 4) Wochen (Lin-MD-31). Die EMA empfiehlt für die Kurzzeitbehandlung der RDS-Symptome eine

Studiendauer von mindestens 4 Wochen. Für den Nachweis einer anhaltenden Wirkung sind Studien mit einer Dauer von 6 Monaten erforderlich. Zur Erfassung von Absetzeffekten empfiehlt die EMA eine verblindete Absetzphase einer initialen doppel-blind Phase anzuschließen [7]. Somit sind die empfohlenen Studienzeiträume in den berichteten RCT berücksichtigt.

Da eine effektive RDS-Therapie häufig als Langzeitbehandlung angewendet wird, empfiehlt die EMA in ihrer Leitlinie Langzeitsicherheitsdaten über 12 Monate zu erheben [4]. Zur Erfüllung dieser Empfehlung wurden zwei Langzeitstudien (MCP-103-305, Lin-MD-02) durchgeführt. Patienten, die an einer der Phase II oder Phase III Studien teilnahmen, wurden im Rahmen dieser Studien offen, über 78 Wochen mit Linaclotid behandelt. Das primäre Ziel der Studien war die Langzeitsicherheit zu erfassen. Zusätzlich wurde die Therapiezufriedenheit der Patienten dokumentiert.

Auf Basis der vorliegenden Studien wird im Rahmen dieses Dossiers der Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zVT anhand der in Tabelle 4-1 aufgeführten Zielparameter bewertet. Laut Niederschrift des G-BA sind „*Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Symptomatik der Erkrankung, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität darzustellen*“ [4]. Daher wurde im Rahmen dieses Dossiers eine Einteilung der Zielparameter zu Morbidität („*Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Symptomatik der Erkrankung*“), Unerwünschten Ereignissen („*Verringerung von Nebenwirkungen*“) sowie Lebensqualität („*Verbesserung der Lebensqualität*“) in Tabelle 4-1 vorgenommen.

Tabelle 4-1. Übersicht der erhobenen Zielparametern und Zuordnung zu patientenrelevanten Endpunkten

| **Endpunkt** | **Morbidität** | | **Lebens-qualität** | **Un-erwünschte Ereignisse** | **Zusätzliche EP** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Darm-funktion** | **Schmerzen** | | | |
| Abdominelle Schmerzen und Beschwerden | | X | | | |
| Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang | X | | | | |
| BM, SBM, CSBM, UBM | X | | | | |
| Stuhlkonsistenz | X | | | | |
| Blähungen | X | | | | |
| Abdominelle Schmerzen und CSBM (APC) | X | X | | | |
| Schwere der RDS-Symptome | X | X | | | |
| Schwere der Obstipation-Symptome | X | | | | |
| Abdominelle Krämpfe | | X | | | |
| Völlegefühl | X | | | | |
| Grad der Verbesserung der RDS-Symptome | X | X | | | |
| Monatlicher RDS-O-Responder | X | X | | | |
| Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome | X | X | | | |
| Verwendung von Bedarfsmedikation | X | | | | |
| IBS-SSS | X | X | | | |
| IBS-Quality of Life Assessment (IBS-QoL) | | | X | | |
| Short Form-12 Health Survey (SF-12) | | | X | | |
| EuroQoL-5D Assessment (EQ-5D) | | | X | | |
| Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C (WPAI:IBS-C) | | | X | | |
| Therapiezufriedenheit und -fortführung | | | | | X |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | X | |

Sämtliche Kriterien, die für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens angewandt wurden, sind in nachfolgender Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss der Studien in die Nutzenbewertung

| Einschlusskriterien | |
|---|---|
| E1 | Die Studie ist ein RCT. |
| E2 | Die Studie präsentiert Daten zu Linaclotid (290 µg) plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB im Verhältnis 1:1. |
| E3 | Die Studie präsentiert Daten zum Anwendungsgebiet „Mittelschweres bis schweres Reizdarmsyndrom mit Obstipation“. |
| E4 | Die Studie präsentiert Daten zur Patientenpopulation „Reizdarmsyndrom mit Obstipation“, ermittelt nach ROM-II-Kriterien. |
| E5 | Die Studie präsentiert Patienten, welche den Zugang zur pharmakologischen Behandlung der RDS-Symptomatik parallel zu unter E2 aufgeführten Therapie in Form von Begleitmedikation (*concomitant medication*) und Bedarfsmedikation (*rescue medication*) hatten. |
| E6 | Die Studie beinhaltet mindestens einen der in 4.2.2 benannten patientenrelevanten Endpunkte. |
| E7 | Die Dauer der Studie beträgt mindestens 12 Wochen. |
| E8 | Der Volltext der Studie lag zur Bearbeitung des Dossiers vor. |

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ausschluss der Studien in die Nutzenbewertung

| Ausschlusskriterien | |
|---|---|
| A1 | Die Studie ist keine RCT. |
| A2 | Die Studie präsentiert keine Daten zu Linaclotid (290 µg) plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB im Verhältnis 1:1. |
| A3 | Die Studie präsentiert keine Daten zum Anwendungsgebiet „Mittelschweres bis schweres Reizdarmsyndrom mit Obstipation“. |
| A4 | Die Studie präsentiert keine Daten zur Patientenpopulation „Reizdarmsyndrom mit Obstipation“, ermittelt nach ROM-II-Kriterien. |
| A5 | Die Studie präsentiert keine Patienten, welche die Möglichkeit der pharmakologischen Behandlung der RDS-Symptomatik parallel zu unter E2 aufgeführten Therapie in Form von Begleitmedikation (*concomitant medication*) und Bedarfsmedikation (*rescue medication*) hatten. |
| A6 | Die Studie beinhaltet keinen der in 4.2.2 benannten patientenrelevanten Endpunkte. |
| A7 | Die Dauer der Studie ist kürzer als 12 Wochen. |
| A8 | Der Volltext der Studie lag zur Bearbeitung des Dossiers nicht vor. |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist 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.*

Linaclotid erhielt die Zulassung in Europa am 26.11.2012. Außerdem wird der Zusatznutzen von Linaclotid im Vergleich zur zVT im Rahmen eines direkten Vergleichs erfolgen. Somit ist eine bibliographische Literaturrecherche innerhalb dieses Dossiers nicht erforderlich.

#### 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.*

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien wurde eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov sowie Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP Search Portal) der WHO am 22.04.2013 durchgeführt (siehe Anhang 4-B). Im Studienregister clinicalstudyresults.org wurde keine Suchanfrage gestellt, da ein Zugriff auf die Internetseite nicht möglich war [13].

Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der geeigneten Studien aus den identifizierten Studien erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. 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 Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen laut Anhang 4-G dokumentiert.

### 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.*

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

In Modul 4 werden zur Nutzenbewertung ausschließlich randomisierte klinische Studien berücksichtigt. Die Darstellung der Studien entsprechen dabei mindestens den in diesem Dossier zitierten CONSORT Anforderungen Item 2b bis 14.

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

Die in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Studien beschreiben die Effektivität und Sicherheit der Behandlung mit Constella® in der Indikation RDS-O. Zusätzlich hatten alle RDS-O-Patienten die Möglichkeit des Zugangs einer medikamentösen Behandlung der Symptome parallel zur beschriebenen Behandlung. Diese Therapie der Symptome (Schmerzen, Obstipation, Blähungen, Krämpfe) wird als individuelle symptomorientierte Begleitmedikation (ISB) bezeichnet. Somit wird der Zusatznutzen von Constella® plus ISB gegenüber Placebo plus ISB in diesem Dossier nachgewiesen.

Die Darstellung der Patientencharakteristika zu Studienbeginn umfasst Angaben zu:

- Demographie
  - Alter
  - Geschlecht
  - Gewicht
  - Größe
  - Body-Mass Index
  - Ethnie
- Klinische Merkmale des RDS-O

- Dauer der Erkrankung
- CSBM Rate/Woche
- SBM Rate/Woche
- BSFS (Stuhlkonsistenz)
- Mit Anstrengung verbundenes Pressens beim Stuhlgang
- Abdominelle Schmerzen
- Schmerzfreie Tage
- Abdominelle Beschwerden
- Blähungen

**Endpunkte: Patientenrelevanz und Validierung**

Patientenrelevante Endpunkte sind laut Niederschrift des G-BA „*Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Symptomatik der Erkrankung, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität* (…)“ [4]. RDS wirkt sich nach dem heutigen Kenntnisstand nicht auf die Mortalität aus. Die überwiegende Anzahl der Patienten leidet jedoch unter starken chronischen Beschwerden und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [14]. Das RDS-O ist charakterisiert durch chronisch wiederkehrende abdominelle Schmerzen und Beschwerden, die mit einer veränderten Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, mit Anstrengungen verbundenes Pressen beim Stuhlgang und/oder Blähungen einhergeht [15]. Die Therapie des RDS-O zielt daher auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine Verbesserung der Lebensqualität ab. Wesentliche Endpunkte in der Therapie des RDS-O sind die Verminderung oder Beseitigung abdomineller Schmerzen und Beschwerden sowie die Verbesserung der RDS-O Symptomatik. Dazu gehören die Normalisierung der Darmfunktion, wozu die mit Stuhlfrequenz, -konsistenz, Blähungen und mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang zählen. Im Umfang des Positionspapiers, welches beim G-BA-Beratungsgespräch vorlag, wurde eine systematische Leitlinienrecherche durchgeführt, welche die beschriebenen Endpunkte als patientenrelevant identifizieren konnte [16]:

Tabelle 4-4: Synopse zur Berücksichtigung von Endpunkten im Rahmen der Nutzenbewertung (Positionspapier Linaclotid) [16]

| **Endpunkt** | **Verbesserung des Gesundheits-zustandes** | **Verbesserung der Lebensqualität** |
|---|---|---|
| Darmfunktion (Darmmotilität und Abführverhalten) | ✓ | ✓ |
| Abdominalschmerz | ✓ | ✓ |
| Abdominalbeschwerden | ✓ | ✓ |
| Schweregrad der RDS-Symptome | ✓ | ✓ |

In den hier dargestellten Studien wurden verschiedene Zielparameter erhoben, welche den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität („Verbesserung des Gesundheitszustandes“), Lebensqualität („Verbesserung der Lebensqualität“) und Nebenwirkungen(„Verringerung von Nebenwirkungen“) zuzuordnen sind. Mit der gleichzeitigen Etablierung der „*Patient-Reported Outcome*“ Items (PRO Items) hat eine patientenrelevante Bewertung dieser Zielparameter stattgefunden.

**Morbidität**

Das RDS ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das charakterisiert ist durch chronisch wiederkehrende abdominelle Schmerzen und Beschwerden, die mit einer veränderten Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und/oder Blähbeschwerden einhergehen [10]. Diese Beschwerden sind direkte Symptome des RDS und beschreiben den Gesundheitszustand des Patienten.

Sowohl die EMA als auch die FDA fordern in ihren „Guidance“ Dokumenten, dass die für die Studien gewählten Endpunkte eine klinische Relevanz haben müssen.

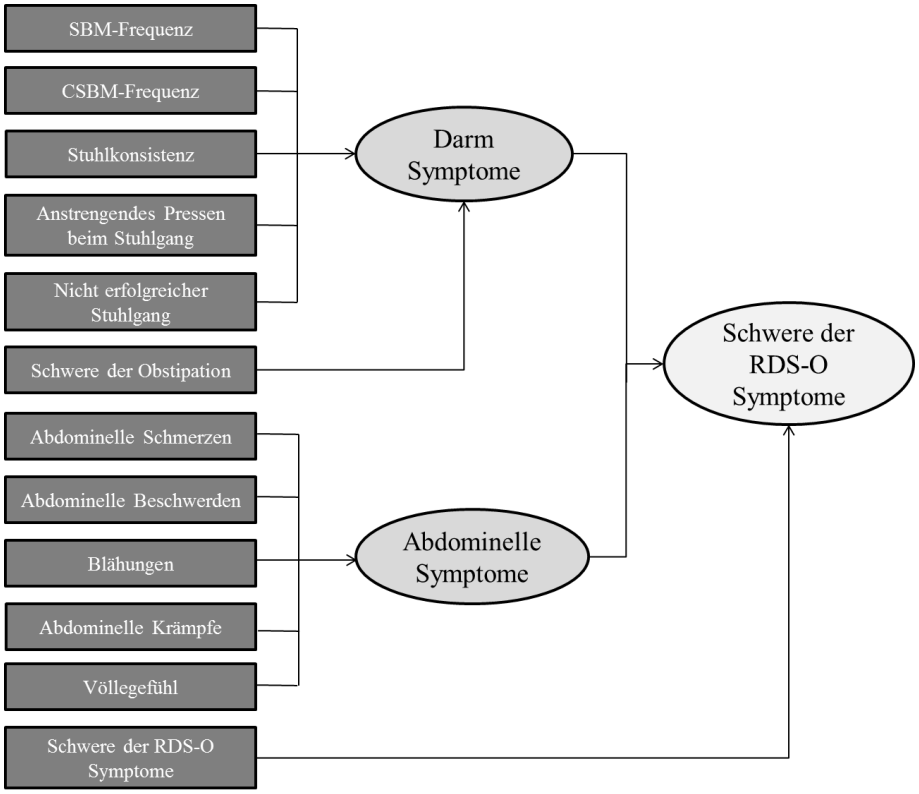
Die EMA empfiehlt zur Darstellung der klinischen Bedeutung der Ergebnisse Responder-Analysen [7].

Von der FDA wird darüber hinaus empfohlen, „*Patient Reported Outcome*-Instrumente“ (PRO-Instrumente/Items) zu entwickeln [17]. Mit PRO-Instrumenten machen die Patienten Angaben zu ihrem Gesundheitszustand oder ihrer Therapie, da nur sie selbst diese beurteilen können. Eine Interpretation des behandelnden Arztes oder einer sonstigen Person ist nicht möglich. Mit PRO-Instrumenten/Items können klinisch bedeutsame Symptome erfasst und die Wirksamkeit einer Therapie durch den Patienten bewertet werden. Entsprechend der Leitlinie entwickelte und evaluierte PRO-Instrumente können Effekte medizinischer Therapien sensitiv und spezifisch messen. Sie eignen sich zur Darstellung des Nutzen einer Behandlung und werden in klinischen Studien eingesetzt. Im Rahmen des Entwicklungsprogrammes wurden

für Linaclotid spezifische PRO-Items in Anlehnung an die Leitlinie der FDA [17] entwickelt und zur Messung primärer und sekundärer Endpunkte in den klinischen Studien eingesetzt. Die psychometrische Analyse der PRO–Items umfasst Reliabilität, Konstruktvalidität, diskriminierende Eigenschaften, das Ansprechen und die Schätzung des geringsten klinisch bedeutenden Unterschiedes (MID – *minimal important difference*).

Für die Indikation RDS-O sind in Abbildung 1 geeignete PRO-Items wie z.B. Stuhlfrequenz und –konistenz, abdominelle Schmerzen und Beschwerden dargestellt.

Abbildung 1: PRO-Items




Zur Berechnung der MID wurden das Anker-basierte Modell und das Verteilungs-basierte Verfahren angewandt. Für die erste Methode wurde als Anker der allgemeine Grad der Verbesserung der RDS-Symptome verwendet (aus den Phase-II-Studien) und die MID berechnet [18]. Die in Tabelle 4-5 abgebildeten MID wurden im Verlauf der Phase-III-Studien bestätigt und für die Einschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse verwendet. Die Etablierung des PRO-Instruments und die Berechnung der MID sind im IBS-C-PRO-Dossier bzw. im IBS-C-Psychometric Report näher erläutert [18, 19]. Im EPAR der CHMP wurde die beschriebene Validierung der Zielparameter als geeignet anerkannt und akzeptiert [1].

Tabelle 4-5: MID der erhobenen Zielparameter

| **RDS PRO Item** | **MID (Anchor-Based) - Mittelwert über 12 Wochen [18, 19]** | **MID (Anchor-Based) aus EPAR - Woche 1 [7]** |
|---|---|---|
| Abdominelle Schmerzen und Beschwerden | | |
| Abdominelle Schmerzen[b] | 0,61 (1,8)[a] | 0,53 |
| Abdominelle Beschwerden | 0,58 (1,9)[a] | 0,49 |
| Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM) | | |
| CSBM Frequenz[b] | 1,64 | 1,8 |
| SBM Frequenz[b] | 3,09 | 4,59 |
| UBM Frequenz[b] | 2,58 | 2,0 |
| | | |
| Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang[b] | 1,06 | 1,13 |
| Stuhlkonsistenz (BSFS)[b] | 1,65 | 1,74 |
| Blähungen | 0,54 (2,1)[a] | 0,49 |
| Schwere der RDS-Symptome | 0,81 | 0,74 |
| Schwere der Obstipation-Symptome | 0,89 | 1,0 |
| Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome | 0,41 | 0,4 |
| Grad der Verbesserung der RDS-Symptome | 1,30 | 1,22 |

[a] Durch den Wechsel der Skalen zur Erhebung der Zielparameter zwischen Phase-II-(5-Punkte-Skala) und Phase-III-Studien (11-Punkte Skala) müssen zur Validierung unterschiedliche MIDs betrachtet werden. Bei den Zahlen in Klammer handelt es sich um die MID, die nur für die Phase III Studien herangezogen werden [18].

[b] Die klinische Relevanz der MID konnten in den Phase 3 Studien bestätigt werden [20].

Wie in den Leitlinien der Zulassungsbehörden gefordert, sind Responder-Analysen zur Evaluierung der klinischen Relevanz erforderlich. Aus diesem Grund wurden sowohl „Änderung versus Baseline“-Analysen als auch Responder-Analysen durchgeführt. Eine Übersicht der erhobenen Endpunkte (primäre und sekundäre) und verschiedene Responder-Analysen der Phase-III-Studien befinden sich in der Tabelle 4-6. Im Folgenden werden die Endpunkte und Responderanalysen genauer dargestellt.

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien der Responder-Analysen

| **Responderanalyse** | **wöchentliches Kriterium** | **pEP (EU)** | **pEP (US)** |
|---|---|---|---|
| Abdominelle Schmerzen und Beschwerden | | | |
| Abdominelle Schmerzen und Beschwerden | Verbesserung der abdominellen Schmerzen oder Beschwerden ≥ 30%, in keinem der Scores eine Verschlechterung vs. Baseline | X | |
| Abdominelle Schmerzen | Verbesserung der abdominellen Schmerzen ≥ 30% | | X |
| Abdominelle Beschwerden | Verbesserung der abdominellen Beschwerden ≥ 30% | | |
| Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM) | | | |
| CSBM 3+1 | CSBM-Frequenz ≥ 3, Erhöhung der CSBM-Frequenz ≥ 1 | | X |
| CSBM + 1 | Erhöhung der CSBM-Frequenz ≥ 1 | | |
| CSBM 3 | CSBM-Frequenz ≥ 3 | | |
| SBM + 2 | Erhöhung der SBM-Frequenz ≥ 2 | | |
| Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (APC) | | | |
| APC + 1 | Verbesserung der adominellen Schmerzen ≥ 30%, Erhöhung der CSBM-Frequenz ≥ 1 | | X |
| APC 3+1 | Verbesserung der abdominellen Schmerzen ≥ 30%, CSBM-Frequenz ≥ 3, Erhöhung der CSBM-Frequenz ≥ 1 | | X |
| | | | |
| Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang | Verbesserung auf 5-Punkte-Skala um ≥ 1 | | |
| Stuhlkonsistenz | Erhöhung des BSFS Score ≥ 2 | | |
| Blähungen | Verbesserung der Blähungen ≥ 30% | | |
| Schwere der RDS-Symptome | Verbesserung auf 5-Punkte-Skala um ≥ 1 | | |
| Schwere der Obstipation-Symptome | Verbesserung auf 5-Punkte-Skala um ≥ 1 | | |
| Grad der Verbesserung der RDS-Symptome | Wöchentliche Angabe von ≤ 2 auf 7-Punkte-Skala | X | |
| Grad der Verbesserung der RDS-Symptome | Wöchentliche Angabe von ≤ 2 (50% der Bewertung) oder ≤ 3 (100% der Bewertung) auf 7-Punkte-Skala | | |
| X= Zielparameter war primärer Endpunkt (pEP) im Rahmen der Zulassung (entweder EU oder US) | | | |

- Abdominelle Schmerzen

Abdominelle Schmerzen sind eines der Leitsymptome für RDS-O. Die EMA empfiehlt abdominelle Schmerzen zusammen mit abdominellen Beschwerden als primären Endpunkt zum Wirksamkeitsnachweis bei RDS-O in klinischen Studien zu verwenden [7].

Die 11-stufige numerische Rangskala ist ein valides und reliables Instrument zur Beurteilung der Schmerzen durch die Patienten [21]. Eine 30%-ige Verbesserung der Schmerzen wird bei chronischen Schmerzen, gemessen mit der 11-stufigen numerischen Rangskala (NRS-numeric rating scale), als MID und damit als klinisch relevant angesehen [22]. Bei RDS-Patienten liegt die Schwelle zur klinischen Relevanz bei einer Abnahme der Schmerzen um 29,5%, ebenfalls gemessen mit der NRS [23].

Die Analyse der Phase II Studie MCP-103-202 hat gezeigt, dass eine Responder-Definition basierend auf einer „30%-igen Reduktion der abdominellen Schmerzen gegenüber Baseline“ die höchste Genauigkeit liefert. Als Anker wurde dafür der Zielparameter „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ verwendet.

Außerdem wurden mittels einer 11-stufigen NRS Zielparameter bestimmt, welche die Symptomatik des RDS-O ergänzend abbilden: „abdominelle Beschwerden“, „Blähungen“, „abdominelle Krämpfe“ und „Völlegefühl“. Tabelle 4-5 zeigt die ermittelten MID.

- Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM)

Patienten, die unter einem mittelschweren bis schweren RDS mit Obstipation leiden, klagen über eine ausgeprägte Einschränkung der Darmfunktion, die sich in einer deutlichen, beständigen Abnahme der Stuhlfrequenz auf weniger als 3 Stuhlgängen pro Woche äußert. Als besonders belastend werden dabei zum einen das Gefühl der unvollständigen Entleerung und zum anderen das mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang empfunden. Eine Zunahme der spontanen Stuhlgänge (SBM) ohne die Verwendung zusätzlicher Abführmittel wird als Entlastung des Patienten und als Verbesserung des Gesundheitszustands eingestuft. Insbesondere ist das Gefühl der vollständigen Entleerung bei spontanen Stuhlgängen (CSBM) für die Verbesserung des Befindens der RDS-O-Patienten ein relevantes Kriterium und sollte daher laut FDA als eines der primären Wirksamkeitsparameter verwendet werden [6]. Um die Bedeutung dieses Zielparameters zu unterstützen, wurden die Ergebnisse der „Schwere der Obstipation-Symptome“, das „mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang“ sowie die „Verwendung von Bedarfsmedikation“ angegeben.

- APC (Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM))

RDS-O ist durch das Auftreten eines Symptomkomplexes aus abdominellen Schmerzen und Darmfunktionsstörungen gekennzeichnet. APC-Responder waren als primärer Endpunkt von der FDA gefordert [6]. Diese Responder-Analysen zeigen sowohl das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie des Patienten in Bezug auf das Symptom „Schmerz“ als auch auf das Symptom „Stuhlfrequenz“. Die Patientenrelevanz ist unter „Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM)“ sowie „abdominelle Schmerzen“ beschrieben.

- Stuhlkonsistenz

Die Einteilung der RDS-Subtypen erfolgt anhand der *Bristol Stuhlformen Skala* (*Bristol Stool Form Scale* - BSFS), welche eine anerkannte Skala zur Charakterisierung der Stuhlkonsistenz darstellt [24]. Sie wurde auch in den hier dargelegten Studien zur Beurteilung der Stuhlkonsistenz und damit auch der damit verbundenen Schwere der Darmfunktionsstörung und Schmerzen verwendet. Der klinisch relevante Unterschied in Form der MID ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

- Grad der Verbesserung der RDS-Symptome

Der globale Endpunkt "Grad der Verbesserung der RDS-Symptome" wurde mittels 7-stufiger Ordinalskala beurteilt und wird in der Guideline der EMA zu RDS explizit als primärer Endpunkt empfohlen [7]. Die Schwelle für Responder war ein "beträchtlicher" bzw. "vollständiger Rückgang der Symptomatik" (Punktzahl von $\leq 2$) und wurde auf Basis der Empfehlungen des IMMPACT Consensus Statements gewählt [25].

Die gleiche Responder Definition wurde als Anker bestimmt, um klinisch bedeutende Effekte (MID) der Schmerzreduktion mittels der NRS zu berechnen. Die Validität und Reliabilität der PGIC-Skala (Patient Global Impression of Change) konnte in der Phase-II-Studie MCP-103-202 belegt werden[25]. Die Validierung dieses Endpunktes wurde im EPAR anerkannt [1].

Um die Ergebnisse bezüglich des globalen Endpunkts „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome" zu unterstützen, wurden die Zielparameter „monatlicher RDS-O-Responder", „ausreichender Rückgang der RDS-Symptome" sowie „Schwere der RDS-Symptome" basierend auf unterschiedlichen Kriterien bestimmt.

- RDS-Schweregradbeurteilung (Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System (IBS-SSS))

Mit Hilfe des RDS-Schweregrad Fragebogens (*Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System* - IBS-SSS) wird die Schwere des Reizdarmsyndroms erfasst.

Der Fragebogen umfasst 5 Dimensionen, die mit einer visuellen Analogskala (VAS) beurteilt werden: Schwere der abdominellen Schmerzen, die Häufigkeit der abdominellen Schmerzen, Schwere der abdominellen Distensionen, Unzufriedenheit mit den Stuhlgewohnheiten, sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Alle fünf Komponenten werden zu einem Gesamtwert zusammengefasst, der maximal 500 betragen kann. Der IBS-SSS ist ein für Veränderungen sensitives Instrument. Die Abnahme des Gesamtwertes um 50 Punkte korreliert mit einer Verbesserung klinischer Symptome [26].

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Reizdarmsyndrom beeinflußt die Lebensqualität der betroffenen Patienten entscheidend aufgrund der komplexen und chronischen Natur der RDS-Symptome [14, 27].

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt es verschiedene, validierte Instrumente [28]. Fragebögen, wie z.B. der EQ-5D oder der SF-12. Sie erfassen keine spezifischen Aspekte der Erkrankung, eignen sich jedoch zur Beurteilung der Lebensqualität in unterschiedlichen Indikationen und lassen einen Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen zu. Darüber hinaus gibt es spezifische, auf die Indikation ausgerichtete Fragebögen, wie zum Beispiel der IBS-QoL [29]. Die Verwendung spezifischer Fragebögen hat den Vorteil, dass sie den Einfluss bestimmter Symptome der Erkrankung auf die Lebensqualität erfassen und deutlicher auf klinische Veränderungen ansprechen. In den hier dargestellten Studien wurden verschiedene validierte Instrumente zur Beurteilung der Lebensqualität als Patienten-relevante Endpunkte eingesetzt.

- IBS-QOL

Der IBS Quality of Life Assessement-Fragebogen ist ein spezifisches Instrument, um die Lebensqualität von RDS-Patienten zu bewerten. Er besteht aus 34 Fragen, die jeweils anhand einer 5-Punkteskala bewertet werden. Weiterhin wird der Fragebogen in 8 Subskalen unterteilt:

Dysphorie: Fragen 1, 6, 7, 9, 10, 13, 16, 30

Beeinträchtigung der Aktivität: Fragen 3, 18, 19, 22, 27, 29, 31.

Körpergefühl: Fragen 5, 21, 25, 26.

Sorge um die Gesundheit: Fragen 4, 15 ,32

Vermeidung von Lebensmitteln: Fragen 11, 23, 28.

Sozialer Umgang: Fragen 2, 14, 17, 34

Sexuelle Aktivität: Fragen 12, 20

Soziale Beziehungen: Fragen 8, 24, 33

Unterschiedliche Publikationen haben den Wert des IBS-QoL untersucht [23, 30-34]. Drossmann et al. geben einen normierten Gesamtwert des IBS-QoL für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O von 60-65 an [31]. Für die Bestimmung der klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität von RDS-Patienten kann eine MID von 14 herangezogen werden [31]

Die im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Studien schließen Patienten ein, die einen durchschnittlichen IBS-QoL-Baselinewert von 61 Punkten haben und somit dem Indikationsgebiet von Linaclotid entsprechen.

- EQ-5D

Erfahrungen mit dem validiertem EQ-5D Fragebogen liegen für Patienten mit RDS-O vor [34]. Als Zielparameter wurden die beiden unabhängigen Parameter des EQ-5D Instruments, der EQ-5D Utility Score und die Beurteilung des Gesundheitszustands auf der VAS, betrachtet:

EQ-5D Utility Score: 5 Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Beweglichkeit, Mobilität / die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen / Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit) / Schmerzen, körperliche Beschwerden / Angst, Depression.

VAS: Einschätzung der Gesundheit der Patienten auf visueller Analogskala (visual analogue scale – VAS) von 0 bis 100 (0: schlimmster, denkbarer Gesundheitszustand; 100: beste, denkbarer Gesundheitszustand).

- SF-12

Der Short Form-12 Health Survey (SF-12) ist ein weit verbreiteter Fragebogen zur Feststellung des allgemeinen Gesundheitsstatus [35]. Dieser nicht krankheitsspezifische Fragebogen wurde bereits bei Patienten mir RDS-O zur Bestimmung der Lebensqualität angewendet [27, 36]. Der SF-12 umfasst 8 Domänen: Vitalität, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Wohlbefinden. Diese 8 Domänen werden zusammenfassend in körperliche (physical component summary – PCS) und mentale (mental component summary – MCS) Gesundheit dargestellt und haben einen Score von 0-100, wobei ein hoher Score eine bessere Lebensqualität bezeichnet.

- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C (WPAI: IBS-C)

RDS-O-Patienten berichten eine hohe Einschränkung beim Ausüben ihrer täglichen Aktivitäten [14]. Diese Einschränkungen werden als stark belastend empfunden und wirken sich negativ auf das Berufsleben der Patienten aus.

Der WPAI: IBS-C (Work Productivity And Activity Impairment Questionnaire for IBS-C) ist ein Messinstrument zur Quantifizierung der Auswirkungen der RDS-O-Symptome auf Fehlzeiten, Präsenz am Arbeitsplatz, Beeinträchtigung der täglichen Aktivität und allgemeiner Verlust der Produktivität [37]. Mit der Ausnahme von Fehlzeiten berichten RDS-O-Patienten eine höhere Beeinträchtigung der täglichen Aktivität und Produktivität im Vergleich zu Kontrollpatienten [36].

**Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von großer Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Bericht alle Patienten angegeben, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis angaben. Zusätzlich werden Patienten dargestellt, die das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen berichteten sowie Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studie führte.

**Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte: Therapiezufriedenheit und -Fortführung**

Die Zufriedenheit der RDS-O-Patienten mit der Behandlung kann ebenfalls berücksichtigt werden und wird daher als zusätzlicher patientenrelevanter Endpunkt dargestellt [38].

### 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 Effekten[5] 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 Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *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.*

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes $I^2$ und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] 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.*

Im Rahmen der *Summary of Clinical Efficacy* wuden alle randomisierten Patienten der Phase-III-Studien zu der *IBS-C Phase 3 Pooled Randomized Population* gepoolt. Für diese gepoolte ITT-Population wurde eine Analyse der Zielparameter im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt. Diese gepoolte Analyse beruht zwar auf individuellen Patientendaten, welche effiziente Auswertungsverfahren versprechen [38], ermöglichen aber keine Aussage über Heterogenität zwischen den Studien. Außerdem wurden in der gepoolten Population die Phase-II-Studie MCP-103-202 nicht beachtet, die jedoch für bestimmte Endpunkte für das Dossier berücksichtigt werden musste. Um eine mögliche Heterogenität einzubeziehen und eine Einheitlichkeit der Metaanalysen zu gewährleisten, wurden für die Diskussion der Ergebnisse ausschließlich Meta-Analysen mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird) herangezogen. Die Durchführung der Metaanalysen erfolgte mit dem Programm R unter Verwendung der Effektschätzer mit Konfidenzintervall aus den Studienberichten, um die hier verwendeten Modellannahmen zu erhalten. Die Forest Plots mit Q-Test sowie $I^2$ sind in Modul 4 unter 4.3 jeweils dargestellt.

Bei Vorliegen von Einfach-Null-Studien (kein Ereignis in einer der beiden Behandlungsgruppen) wurde vor den Berechnungen zu allen Zellenhäufigkeiten jeweils 0,5 addiert.

Die Berechnungen der einzelnen Metaanalysen sind in Modul 5 hinterlegt [39, 40]. Weiterhin sind in Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97 die Effektschätzer der gepoolten Population der *Summary of Clinical Efficacy* sowie der metaanalytischen Berechnungen gegenübergestellt. Dies soll zeigen, dass zwischen den Metaanalysen, die im Rahmen dieses Dossiers berechnet wurden, und den Analysen der gepoolten Population, die im Rahmen der Zulassungsstudien berechnet wurden, keine wesentlichen Unterschiede bestehen.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen keine Effektschätzer mit Konfidenzintervall vor. Daher wurden diese im Rahmen der Metaanalyse mit der Software R und der Prozedur „Metabin“ berechnet.

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

Für die Beurteilung der Heterogenität der in Meta-Analysen zusammengefassten Studien wurde primär die Überschreitungswahrscheinlichkeit $p_Q$ auf Grundlage der Cochrane Q-Statistik herangezogen. Das $I^2$-Maß wird zusätzlich präsentiert.

Mit Blick auf $p_Q$ werden folgende Fälle unterschieden:

- $p_Q \geq 0{,}2$
  In diesem Fall wurde eine gute Homogenität der in einer Meta-Analyse zusammenzuführenden Studien als gegeben angesehen.

- $p_Q < 0{,}2$ und *deutliche gleichgerichtete Effekte* der Studien
  In diesem Fall wurde eine akzeptable Homogenität der in einer Meta-Analyse zusammenzuführenden Studien als gegeben angesehen. Mögliche Gründe für die beobachtete Heterogenität werden diskutiert.

  - *gleichgerichtet* wurde dabei in dem Sinne interpretiert, dass die Punktschätzer aller beteiligten Studien auf der gleichen Seite (bezogen auf OR = 1 bzw. LSM = 0) liegen.
  - *deutlich* wurde an Hand des Vorliegens signifikanter Unterschiede in den einzelnen Studien sowie des kombinierten Effektschätzers bewertet.

- $p_Q < 0{,}2$ und keine *deutlichen gleichgerichteten Effekte* der Studien
  In diesem Fall wird von einer deutlichen Heterogenität der Studien ausgegangen. Die Ergebnisse von Meta-Analysen sind in dieser Situation nur unter Vorbehalt zu interpretieren – im Vordergrund der Diskussion stehen mögliche Gründe für die beobachtete deutliche Heterogenität.

Für das zusätzlich präsentierte Maß $I^2$ wird als grobe Einschätzung der Heterogenität die Kategorien wahrscheinlich unbedeutend (0 – 40 %), mittelmäßig (30 – 60 %), substanziell (50 – 90 %) und erheblich (75 – 100 %) laut IQWiG-Methodenpapier angenommen [38].

Die Phase-III-Studien Lin-MD-31 und MCP-103-302 wurden immer metaanalystisch zusammengefasst, wenn für die entsprechenden Erhebungszeitpunkte Daten vorlagen. Dies wird mit der gleichen Definition der Zielparameter, der gleichen Cut-Off-Werte der Responder-Analysen und der gleichen Erhebung der Zielparameter begründet. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie MCP-103-202 wurden nur dann in die Metaanalyse miteinbezogen, wenn es sinnvoll erschien. Dies ist entsprechend in 4.3 beschrieben.

#### 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.

*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.*

Innerhalb dieses Dossiers wurden Sensitivitätsanalysen bei der Berechnung der Metaanalysen durchgeführt. Diese erfolgten, falls sich eine nicht unbedeutende Heterogenität ($p_Q < 0,2$, $I^2 > 40\%$) durch das Einbeziehen der Ergebnisse der Phase-II-Studie zeigte. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine weitere Metaanalyse berechnet, die ausschließlich die Daten der Phase-III-Studien berücksichtigt.

#### 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.*

Subgruppenanalysen wurden laut Studienbericht a priori für die primären und sekundären Zielparameter der US bezüglich des Alters und des Geschlechts im Rahmen der Zusammenfassung der Effektivität für die gepoolten Phase-III-Studien definiert und berechnet. Diese Subgruppenanalysen basieren auf individuellen Patientendaten, welche die höhere Aussagesicherheit im Vergleich zu anders durchgeführten Subgruppenanalysen (z.B. Metaanalyse) aufweisen. Auch im EPAR werden die Subgruppen nach Alter und Geschlecht der gepoolten Patientendaten als a priori definiert beschrieben [1]. Im Rahmen des Zulassungsprozesses der EU wurden Subgruppenanalysen der primären und sekundären EU-Zielparameter ergänzt. In diesem Dossier wurden daher sowohl die primären und sekundären Zielparameter der EU als auch der US für die Subgruppen Alter und Geschlecht dargestellt (siehe 4.3.1.2.1) [41]. Interaktionstests wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells[8] für die Responder-Analysen und ANCOVA-Modells[9] für die Änderung versus Baseline-Analysen entsprechend berechnet [42]. Falls eine Interaktion sich als statistisch signifikant erweist ($p < 0,05$), d.h. ein unterschiedlicher Behandlungseffekt für die jeweiligen Subgruppen erwartet werden kann, ist dies entsprechend in 4.3.1.3.5 beschrieben und unter Einbeziehung der jeweiligen Effekte in den Subgruppen (signifikant, gleichgerichtet) diskutiert.

Subgruppenanalysen nach Schweregraden waren im Rahmen der in diesem Dossier dargestellten RCT nicht a priori geplant und sind daher nicht Teil dieses Dossiers. Die in diesem Dossier berücksichtigten Studien schließen Patienten ein, die unter einem mittelschweren bis schweren RDS-O leiden und somit das Indikationsgebiet von Linaclotid abbilden[10]. Während des Zulassungsprozesses der EU wurden Subgruppenanalysen nach Schwere der Erkrankung post hoc durchgeführt, diese sind im EPAR beschrieben und wurden von der EMA anerkannt [1].

Die Phase-II-Studie MCP-103-202 diente als Dosisfindungsstudie. Für diese Studie wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und sind demnach auch nicht in diesem Dossier dargestellt.

---

[8] Logistisches Regressionsmodell mit Behandlung, geographischer Region, Studien-ID, Geschlecht bzw. Alter und Interaktion für GeschlechtXBehandlung bzw. AlterXBehandlung als Faktoren.

[9] ANCOVA Modell mit Behandlung, geographischer Region, Studien-ID, Geschlecht bzw. Alter und Interaktion für GeschlechtXBehandlung bzw. AlterXBehandlung als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable.

[10] RDS-O-Patienten mussten ihre abdominellen Schmerzen mindestens mit einem Wert von 3 auf der NRS bewerten, um in die Studien, die im Rahmen dieses Dossiers dargestellt werden, eingeschlossen zu werden. Spiegel *et al*. konnte zeigen, dass RDS-Patienten, die auf diese Art und Weise in Studien eingeschlossen werden, von einem mittelschweren bis schweren RDS betroffen sind [43]

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15]. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[16].

[11] *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.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[16] *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.*

Der Nachweis des Zusatznutzens von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte im Rahmen eines direkten Vergleichs. Indirekte Vergleiche sind nicht Bestandteil dieses Dossiers.

## 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 Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Zulassungsstudie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer[1] | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| **Studien zur Effektivität und Sicherheit** | | | | |
| MCP-103-005 (Phase IIa) | nein | abgeschlossen | 5 Tage | Linaclotid (100µg, 1000µg-Rezeptur A)<br>Placebo |
| MCP-103-202 (Phase IIb) | nein | abgeschlossen | 12 Wochen | Linaclotid (Dosis-Range-Rezeptur B)<br>Placebo |
| MCP-103-302 | ja | abgeschlossen | 26 Wochen | Linaclotid (290 µg-Rezeptur C)<br>Placebo |
| LIN-MD-31 | ja | abgeschlossen | 12 + 4 Wochen | Linaclotid (290 µg-Rezeptur C)<br>Placebo |
| **Offene klinische Langzeit-Sicherheitsstudien** | | | | |
| MCP-103-305 | nein | abgeschlossen[2] | 78 Wochen | Linaclotid (Rezeptur C) |
| LIN-MD-02 | nein | abgeschlossen[2] | 78 Wochen | Linaclotid (Rezeptur C) |

Rezeptur A: wässrige Linaclotid-Lösung, oral; Rezeptur B: Hartgelatinekapsel mit Linaclotid, oral; Rezeptur C: Hartgelatinekapsel mit Linaclotid, oral, vorgeschlagene kommerzielle Rezeptur

[1] Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie (d.h. Screening bis Ende der Studie)

[2] Bei den Studienberichten handelt es sich um die finalen Versionen (Stand: 24.04.2013).

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 aus Tabelle 4-7 repräsentieren den Stand der durchgeführten Studien Linaclotid in der Indikation RDS-O vom 24.04.2013.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| MCP-103-005 | E2 ist nicht erfüllt: Die Dosis von 290 µg Linaclotid wurde nicht verwendet |
| MCP-103-305 | E1 ist nicht erfüllt: Es handelt sich um eine Langzeitstudie ohne Placebo-Vergleich |
| LIN-MD-02 | E1 ist nicht erfüllt: Es handelt sich um eine Langzeitstudie ohne Placebo-Vergleich |

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-C 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.*

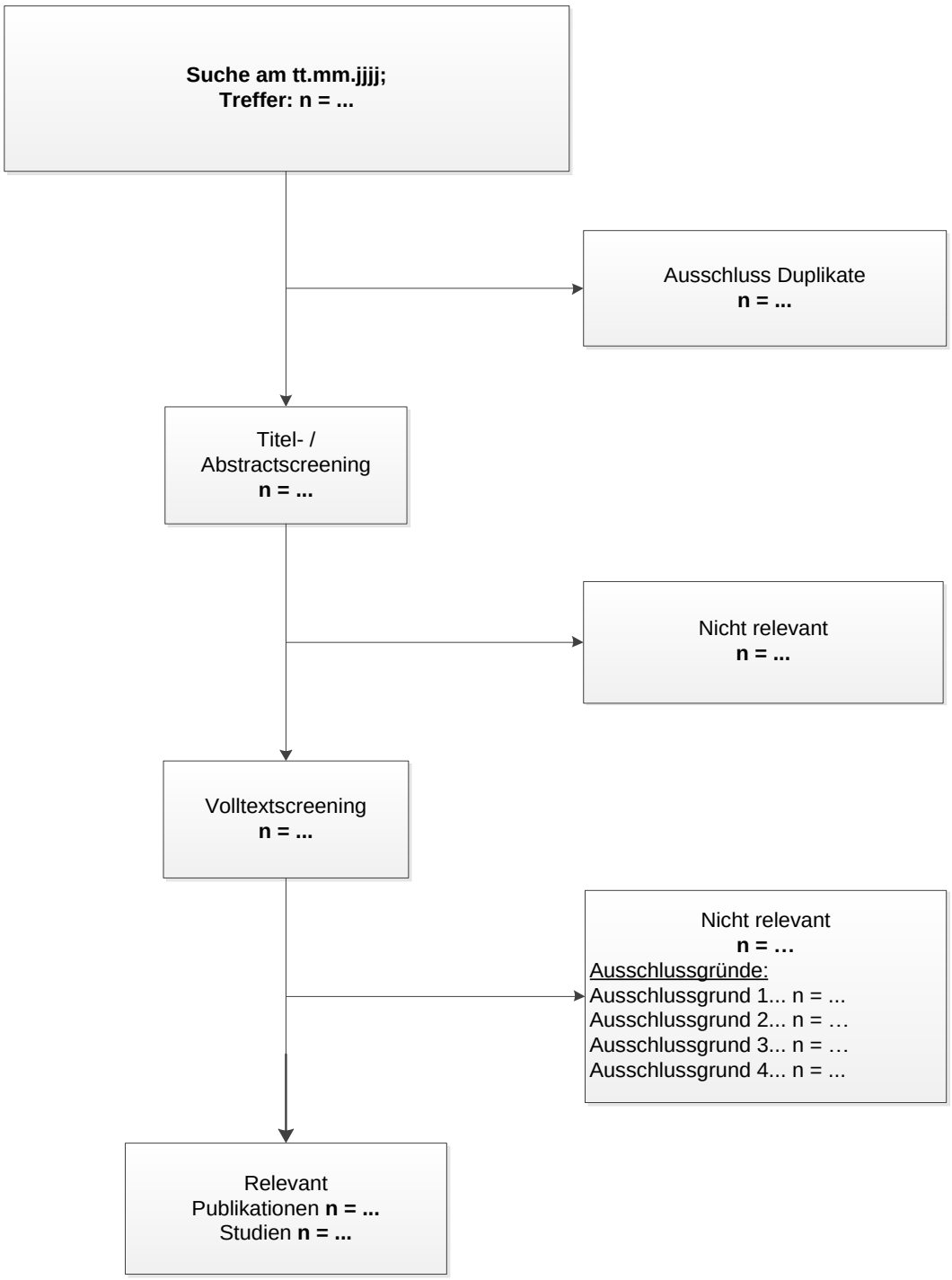



Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-7) 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.*

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

| **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])** |
|---|---|---|---|
| MCP-103-202 | Clinicaltrials.gov und ICTRP [NCT00460811] | ja | n. d.[b] |
| MCP-103-302 | Clinicaltrials.gov und ICTRP [NCT00938717] | ja | n. d.[b] |
| LIN-MD-31 | Clinicaltrials.gov und ICTRP [NCT00948818] | ja | n. d.[b] |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>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 4.6 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]) |
| **ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools** | | | | | | |
| **Placebokontrolliert[d]** | | | | | | |
| MCP-103-202 | nein | ja | nein | ja [44] | ja (NCT00460811) [45, 46] | ja [47] |
| MCP-103-302 | ja | ja | nein | ja [48] | ja (NCT00938717) [49, 50] | ja [51] |
| LIN-MD-31 | ja | ja | nein | ja [3] | ja (NCT00948818) [52, 53] | ja [51] |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

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.

d: Es handelt sich um die Indikation Linaclotid plus individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) vs. Placebo plus ISB

### 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 4-11: 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-202[b] | RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Dosis- Findung, parallel, Phase II | Erwachsene mit RDS-O nach ROM II Kriterien | Linaclotid 72µg (n=79)<br>Linaclotid 145µg (n=82)<br>Linaclotid 290µg (n=85)[a]<br>Linaclotid 579µg (n=89)<br>Placebo (n=85)[a] | Screening-Phase (Tag -42 bis Tag -15)<br>Vorbehandlungs-phase (Tag -14 bis Tag 1)<br>Behandlungsphase (Tag 1 [Randomisierung] bis Tag 84) | 92 Zentren der USA | Morbidität Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse |
| MCP-103-302 | RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, Phase III | Erwachsene mit RDS-O nach ROM II Kriterien | Linaclotid, 290µg (n=402)<br>Placebo (n=403) | Screening-Phase (Tag -42 bis Tag -15)<br>Vorbehandlungs-phase (Tag -14 bis Tag 1)<br>Behandlungsphase (Tag 1 [Randomisierung] bis Tag 183) | 111 Zentren der USA 02. Juli 2009 – 03. September 2010 | Morbidität Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse |
| LIN-MD-31 | RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, Phase III | Erwachsene mit RDS-O nach ROM II Kriterien | Linaclotid, 290µg (n=406)<br>Placebo (n=397) | Screening-Phase (Tag -42 bis Tag -15)<br>Vorbehandlungs-phase (Tag -14 bis Tag 1)<br>Behandlungsphase | 118 Zentren (111 USA, 7 Kanada) | Morbidität Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse |

| **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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | (Tag 1 [Randomisierung] bis Tag 84)<br>Randomisierung-Abbruch-Phase (Tag 1 bis Tag 28) | | |

[a] für die Beurteilung des Zusatznutzens wurden nur die markierten Interventionen berücksichtigt, weil dies der zugelassenen Linaclotid-Dosis entspricht.
[b] Interventionen wurden dem EPAR entnommen [1].

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **<Gruppe 1>** | **<Gruppe 2>** | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
|---|---|---|---|
| MCP-103-202 | Linaclotid 290µg 1x/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück | Placebo 1x/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück | Verfügbare Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung[1]:(Arzneimittelklasse [ATC-Code]: volumenfördernde Abführmittel, Ballaststoffe [A06AC], Probiotika [QA07F90], SSRIs [N06AB], Tricyklische Antidepressiva [N06AA], andere Antidepressiva [N06AX], Entschäumer [A03AX], Anilide [N02BE][3], NSAIDs [M01A][3]) Bedarfsmedikation[2]: Bisacodyl-Tabletten oder -Zäpfchen [A06AB02 A06AG02] |
| MCP-103-302 | Linaclotid 290µg 1x/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück | Placebo 1x/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück | Verfügbare Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung[1]:(Arzneimittelklasse [ATC-Code]: volumenfördernde Abführmittel, Ballaststoffe [A06AC], Probiotika [QA07F90], SSRIs [N06AB], Tricyklische Antidepressiva [N06AA], andere Antidepressiva [N06AX], Entschäumer [A03AX], Anilide [N02BE][3], NSAIDs [M01A][3]) Bedarfsmedikation[2]: Bisacodyl-Tabletten oder -Zäpfchen [A06AB02 A06AG02] |
| LIN-MD-31 | Linaclotid 290µg 1x/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück | Placebo 1x/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück | Verfügbare Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung[1]:(Arzneimittelklasse [ATC-Code]: volumenfördernde Abführmittel, Ballaststoffe [A06AC], Probiotika [QA07F90], SSRIs [N06AB], Tricyklische Antidepressiva [N06AA], andere Antidepressiva [N06AX], Entschäumer [A03AX], Anilide [N02BE][3], NSAIDs [M01A][3]) Bedarfsmedikation[2]: Bisacodyl-Tabletten oder -Zäpfchen [A06AB02 A06AG02] |

[1] erlaubt, wenn die entsprechende Medikation bereits 30 Tage vor Studienbeginn (Screening-Phase) stabil eingenommen wurde und über die Dauer der Behandlungsphase stabil weitergeführt wurde

[2] erlaubt, wenn seit dem letzten Stuhlgang 72 Stunden vergangen waren

[3] erlaubt, wenn die entsprechende Medikation nicht für den RDS-O-Schmerz eingesetzt wurde

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

| Studie Gruppe | N | Alter[b] Jahre (%) | Geschlecht w (%) | Gebrauch von mindestens einem Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung (ISB) (siehe Tabelle 4-12) [54] n (%) |
|---|---|---|---|---|
| MCP-103-202 | | | | |
| Linaclotid | 84 | 45,8 (11,4) | 78 (91,8) | 60 (71,42) |
| Placebo | 85 | 44,3 (11,5) | 78 (91,8) | 60 (70,58) |
| MCP-103-302 | | | | |
| Linaclotid | 401 | 44,6 (13,1) | 368 (91,8) | 325 (81,04) |
| Placebo | 403 | 44,0 (13,4) | 352 (87,3) | 363 (90,07) |
| LIN-MD-31 | | | | |
| Linaclotid | 405 | 43,3 (12,7) | 368 (90,6) | 312 (77,03) |
| Placebo | 395 | 43,7 (12,9) | 358 (90,4) | 340 (86,07) |

N= ITT-Population; [b] Mittelwert (SD); n= Patienten, die den Gebrauch mindestens eines Arzneimittels der ISB berichten; w= weiblich

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

Die Phase-III-Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 sowie die Phase-IIb-Studie MCP-103-202 waren doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische Studien mit den Interventionen von einmal täglich Linaclotid 290 µg sowie Placebo bei Patienten mit RDS-O. Zusätzlich hatten die Patienten die Möglichkeit, ihre RDS-O-Symptome in Form der individuellen symptomorientierten Behandlung (ISB) zu lindern. Es handelt sich dabei um eine individuelle Medikation, welche jedem Patienten, einschließlich Linaclotid-behandelten Patienten, den Zugang zur erforderlichen Therapie der einzelnen Symptome ermöglicht. Tabelle 4-12 zeigt die unterschiedlichen Arzneimittel, die im Rahmen der Studien zur Symptomlinderung eingenommen werden durften. In Tabelle 4-13 ist der Gebrauch dieser Medikationen zusammenfassend dargestellt. Es gab im Gebrauch der Begleitmedikation Unterschiede zwischen den Studien und zwischen den Behandlungsgruppen, da es sich wie beschrieben um eine individuelle symptomorientierte Behandlung handelt. Die nationale S3-Leitlinie, die internationale Leitlinie des NICE zur Clinical Practice des RDS sowie das IQWiG beschreiben RDS als eine Erkrankung, deren Therapie individuell und

symptomorientiert erfolgen muss. Die Symptome sind nicht bei allen Patienten gleich ausgeprägt und können aufgrund des schubförmigen Krankheitsverlaufes variieren. Dadurch sind unterschiedliche Medikationen je nach Bedarf und individuell charakteristischem Symptomkomplex erforderlich [9-11]. Ein unterschiedlicher Gebrauch der studienbegleitenden Medikation ist daher aufgrund der krankheitsbedingten Vorraussetzungen gegeben und spiegelt den derzeitigen Behandlungsalltag wieder.

Die eingeschlossenen Studien sind sich in der Einteilung in eine Screening-Phase, eine Vorbehandlungsphase (Phase ohne Medikation oder anderer Behandlung), zur Gewöhnung der Patienten an die Studien-Anforderungen (tägliche IVRS-Anrufe), sowie in eine Behandlungsphase ähnlich. Eine Übersicht ist in Abbildung 3 dargestellt.

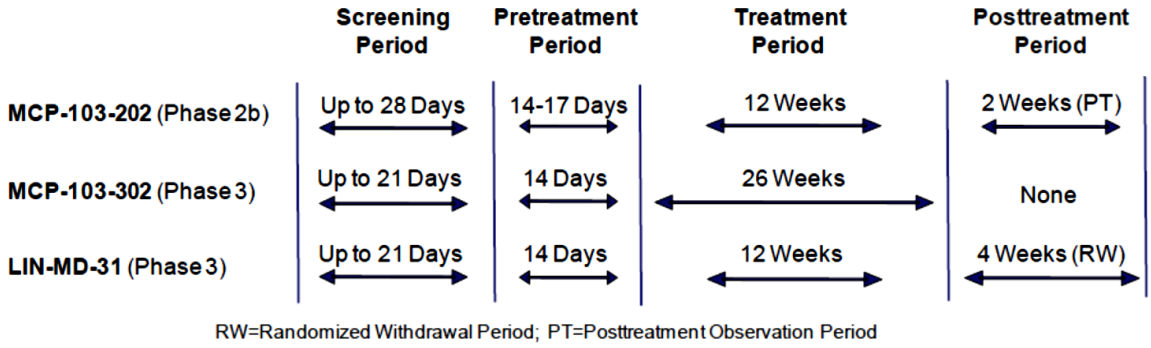
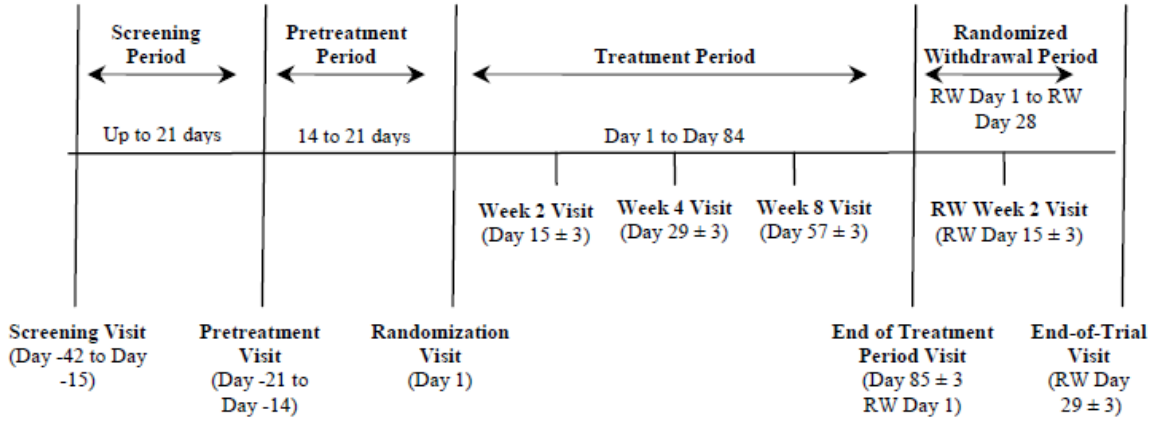



Abbildung 3: Übersicht der Phasen der eingeschlossenen Studien

Die Leitlinie der EMA empfiehlt eine angemessen lange Behandlungsdauer für die Untersuchung eines Arzneimittels, welches für eine Dauertherapie indiziert ist [7]. Aus diesem Grund ist die Dauer der MCP-103-302 Studie auf 26 Wochen ausgelegt. Die Studie LIN-MD-31 enthält, angeschlossen an die Behandlungsphase, eine 4-wöchige randomisierte Austrittsphase/RW-Phase (*randomized withdrawal*) (siehe Abbildung 4). Patienten, die während der Behandlungsphase mit Linaclotid therapiert wurden, wurden in der RW-Phase zu einer Behandlung mit Placebo oder Linaclotid randomisiert. Patienten, die während der Behandlungsphase Placebo erhielten, wurden zu einer Behandlung mit Linaclotid randomisiert. Die Durchführung einer solchen Phase wird in der Scientific Guideline der EMA explizit gefordert, um Rebound-Effekte der Studienmedikation untersuchen zu können [7].

A: Studiendesign des gesamten Studienverlaufs




B: Studiendesgn der RW-Phase

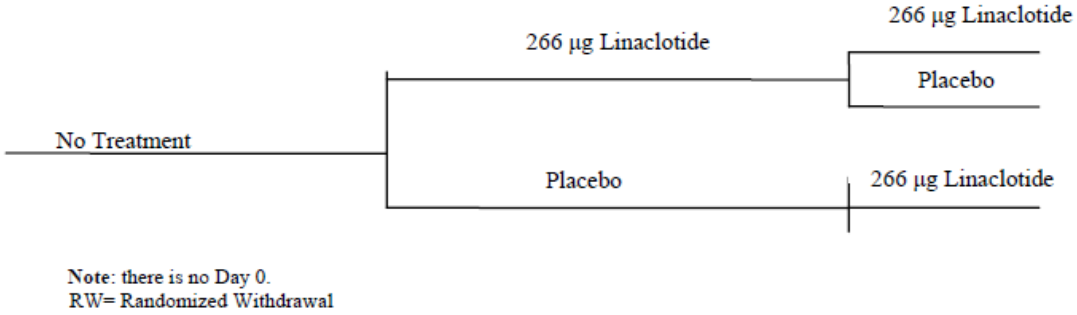



Abbildung 4: Übersicht der Lin-MD-31-Studie

Die Phase-IIb-Studie MCP-103-202, welche zur Dosisfindung von Linaclotid durchgeführt wurde, hatte eine 2-wöchige Nachbehandlungsphase zur Beobachtung der Patienten ohne Medikation.

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Patienten sowie die Regularien für den Einsatz von Begleitmedikation waren innerhalb der Phase-III-Studien identisch und zur Phase-IIb-Studie ähnlich. Die Patienten der Phase-III-Studien haben eine RDS-O-Historie von durchschnittlich 13 Jahren [5]. Alle Studienteilnehmer mussten die modifizierten ROM-II-Kriterien für RDS-O erfüllen, um eine Konsistenz der Patientenpopulationen zwischen Phase-II- und-III-Studien zu gewährleisten. Diese Kriterien wurden in Bezug auf die Obstipation-Anforderungen angepasst, in Bezug auf die Schmerz- und Beschwerden-Anforderungen jedoch nicht verändert. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-F näher erläutert.

Die Phase-III-Studien berichten primäre Zielparameter der EU und US sowie sekundäre Zielparameter wie folgt:

Co-primäre Zielparameter (EU):

- 6/12 Wochen Responderrate für abdominelle Schmerzen und Beschwerden

- 6/12 Wochen Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome

Primäre Zielparameter (US):

- 9/12 Wochen Responderrate APC 3+1
- 9/12 Wochen Responderrate CSBM 3+1
- 9/12 Wochen Responderrate für abdominelle Schmerzen
- 6/12 Wochen Responderrate APC +1

Sekundäre Zielparameter (US):

- Änderung der CSBM-Frequenz (CSBM/Woche) innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- Änderung der SBM-Frequenz (SBM/Woche) innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- Änderung der Stuhlkonsistenz innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- Änderung des mit Anstrengung verbundenen Pressens beim Stuhlgang innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- Änderung der abdominellen Schmerzen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- Änderung der abdominellen Beschwerden innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- Änderung der Blähungen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline
- 6/12 Wochen Responderrate CSBM +1 Responder
- 6/12 Wochen Responderrate für abdominelle Schmerzen
- Prozentuale Änderung der Tage ohne abdominelle Schmerzen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline

Die sekundären Zielparameter der US wurden auch für die Zulassung der EU als sekundäre Zielparameter ohne die 6/12 Wochen Responderanalysen herangezogen. Allerdings wurden sie noch durch folgende Zielparameter ergänzt:

Sekundäre Zielparameter (EU):

- 26 Wochen Responderrate für abdominelle Schmerzen und Beschwerden (nur bei MCP-103-302)

- 26 Wochen Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (nur bei MCP-103-302)
- Änderung des Wertes der EQ-5D visuellen Analogskala nach 12 Wochen versus Baseline
- Änderung des Wertes des EQ-5D Utility Index nach 12 Wochen versus Baseline
- Änderung der Bewertung der Dimensionen des IBS-QoL nach 12 Wochen versus Baseline

Außerdem wurden Zielparameter erhoben, welche die Ergebnisse der primären und sekundären Zielparameter deskriptiv unterstützen sollten.

Während der Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde lediglich die CSBM-Frequenz pro Woche als primärer Endpunkt definiert. Andere Zielparameter wurden auch zur Unterstützung der Ergebnisse deskriptiv berichtet.

Um die unterschiedlichen Zielparameter zu ermitteln, waren die Studienteilnehmer aufgefordert, täglich via IVRS entsprechende Fragen zu ihren individuellen RDS-Symptomen (Schmerzen, Blähungen, Obstipation, Krämpfe) zu beantworten. Mit Hilfe der Angaben war eine Auswertung hinsichtlich der Zielparameter möglich.

Außerdem wurden täglich mittels IVRS Patienten-Informationen ermittelt, um jeden Stuhlgang (*bowel movement* BM) der Kategorie SBM oder CSBM zuzuordnen. Ein SBM beschreibt einen Stuhlgang, der ohne die Einnahme von Abführmittel (oral, Zäpfchen, Einläufe) am Tag des BM oder am Tag zuvor erfolgt. Ein CSBM ist ein SBM, der mit dem Gefühl der vollständigen Darmentleerung einhergeht.

Mit Hilfe dieser Angaben der Patienten zur Bestimmung der Wirksamkeit von Linaclotid wurden sowohl Responder-Analysen als auch Änderung-versus-Baseline-Analysen durchgeführt. Zur Berechnung dieser Analysen wurde die ITT-Population unter Verwendung des OC (*observed cases*) Ansatz verwendet, so lange es in den Studienunterlagen nicht anders angegeben wurde. Definition der OC-Methode war, dass nur beobachtete Datenerhebungen in die Analyse miteinbezogen wurden. Wurde beispielsweise ein aufgetretender spontaner Stuhlgang nicht angegeben, konnten korrespondierende Zielparameter (mit Anstrengung verbundenes Pressen, Stuhlkonsistenz) nicht ermittelt werden. Dies erklärt reduzierte Patientenzahlen bei manchen Auswertungen der Zielparameter. Zusätzlich wurde eine Berechnung auf Basis des LOCF (*last observation carried forward*) Ansatzes als Sensitivitätsanalyse für alle sekundären Zielparameter, die auf wöchentlicher Basis definiert wurden, durchgeführt. Zur Darstellung konfirmatorischer Signifikanz wurden die oben aufgeführten primären und sekundären Zielparameter in eine hierarchischen Folge geordnet und entsprechend ausgewertet. Zusätzlich erhobene Zielparameter wurden zur Unterstützung der Ergebnisse der primären und sekundären Zielparameter deskriptiv ausgewertet.

Responder-Analysen: Ein Patient wurde, falls er nicht mindestens 4-mal pro Woche seine RDS-Symptome mittels IVRS beurteilte, als Non-Responder für die entsprechende Woche und den entsprechenden Zielparameter gewertet. Odds ratios mit Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels Cochran Mantel Haenzel (CMH)-Test, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

Änderung-versus-Baseline-Analysen: Die Baseline-Werte wurden durch die IVRS-Anrufe der Patienten während der Vorbehandlungsphase (14 Tage vor Randomisierung) ermittelt. LSM-Änderung versus Baseline, LSM-Differenz und p-Wert wurden mit Hilfe eines ANCOVA Modells mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

#### 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 4-14: 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 | | | |
| MCP-103-302 | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Alle Studien wurden in den Phasen der Gruppenvergleiche doppelblind durchgeführt. In allen drei Studien wurde die Randomisierung von einer unabhängigen Personen computer-basiert zentral durchgeführt. In jeder Studie wurde die Zuteilung der Patienten zu den Studiengruppen über IVRS vorgenommen. Die Kapseln wurden in identisch aussehenden Behältern an die dadurch verblindeten Patienten ausgegeben, die durch tägliche IVRS-Anrufe die Ausprägung ihrer Veränderung der RDS-abhängigen Symptome bewerten sollten. Es gab 2 Protokollanpassungen bei den Studien MCP-103-302 und Lin-MD-31 bezüglich der erhobenen Zielparameter, die durch die Vorgaben der Zulassungsbehörden FDA und EMA begründet wurden. Diese sind in Anhang 4-F näher erläutert. Die Phase-III-Studien berichten primäre Zielparameter der EU und US sowie sekundäre Zielparameter und unterstützende Zielparameter (4.3.1.2.1.). Die unterschiedlichen statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Clinical Study Report dargestellt.

Im Verlauf der Phase-II-Studie MCP-103-202 ergaben sich keine, für den Nachweis des Zusatznutzens relevanten Protokolländerungen. Auch hier wurden die statistischen Analysen der erhobenen Zielparameter wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Clinical Study Report dargestellt.

Insofern ergeben sich insgesamt keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene für alle eingeschlossenen RCT.

#### 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Endpunkt** | **Erhobener Zielparameter** | **MCP-103-202** | **MCP-103-302** | **LIN-MD-31** |
|---|---|---|---|---|
| Morbidität | Abdominelle Schmerzen und Beschwerden | ja | ja | ja |
| | Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang | ja | ja | ja |
| | Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM) | ja | ja | ja |
| | Stuhlkonsistenz | ja | ja | ja |
| | Blähungen | ja | ja | ja |
| | APC (Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge CSBM) | nein | ja | ja |
| | Schwere der RDS-Symptome | ja | ja | ja |
| | Schwere der Obstipation-Symptome | ja | ja | ja |
| | Abdominelle Krämpfe | nein | ja | ja |
| | Völlegefühl | nein | ja | ja |
| | Grad der Verbesserung der RDS-Symptome | ja | ja | ja |
| | Monatlicher RDS-O-Responder | nein | ja | ja |
| | Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome | ja | ja | ja |
| | Verwendung von Bedarfsmedikation | ja | ja | ja |
| | Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System (IBS-SSS) | ja | ja | ja |
| Nebenwirkungen | Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten | ja | ja | ja |
| Lebensqualität | IBS-Quality of Life Assessment (IBS-QoL) | ja | ja | ja |
| | Short Form-12 Health Survey (SF-12) | nein | ja | ja |
| | EuroQoL-5D Assessment (EQ-5D) | nein | ja | ja |

| **Endpunkt** | **Erhobener Zielparameter** | **MCP-103-202** | **MCP-103-302** | **LIN-MD-31** |
|---|---|---|---|---|
| | Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C (WPAI:IBS-C) | nein | ja | ja |
| Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte | Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung | ja | ja | ja |

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: Abdominelle Schmerzen und Beschwerden sowie Darmfunktion – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Abdominelle Schmerzen und Beschwerden

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 4-16: Operationalisierung abdominelle Schmerzen und Beschwerden - RCT

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Patienten mussten täglich mittels IVRS-Anrufe die Schwere ihrer abdominellen Schmerzen (in schlimmster Form) sowie Beschwerden beurteilen. Die Bewertung wurde mit Hilfe einer 11-stufigen numerischen Rangskala für je abdominelle Schmerzen und Beschwerden (*numeric rating scale* NRS – 0= keine Schmerzen, 10= sehr starke Schmerzen) vollzogen. Folgende Fragen sollte der Patient täglich beantworten:<br>„Wie würden Sie Ihre abdominellen Schmerzen in den letzten 24 Stunden in schlimmster Form beschreiben?“<br>„Wie würden Sie Ihre abdominellen Beschwerden in den letzten 24 Stunden bewerten?<br><u>Responder-Analysen:</u> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | • Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (12 Wochen): Ein wöchentlicher Responder bezüglich abdomineller Schmerzen und Beschwerden war ein Patient, der innerhalb einer Woche eine mindestens 30%-ige Verbesserung des mittleren NRS-Schmerz-Wertes bzw. des mittleren NRS Beschwerde-Wertes versus Baseline hatte. Zusätzlich durfte sich der Patient in keinen der Skalen im Vergleich zu Baseline verschlechtern. Der Patient musste diese Kriterien für mindestens 6 von 12 Wochen erfüllen.<br>Dieser Zielparameter wurde auch für 26 Wochen erhoben. Hier musste der Patient für mindestens 13 von 26 Wochen die Responder- Kriterien erfüllten.<br>Abdominelle Schmerzen und Beschwerden Langzeit- Responder (12 und 26 Wochen): Patienten mussten die Kriterien des „Abdominelle Schmerzen und Beschwerden"-Responder für 6 von 12 (13 von 26) Behandlungswochen erfüllen. Zusätzlich zeigten sie einen Response in mindestens 2 der letzten 4 Behandlungswochen.<br>• Abdominelle Schmerzen: Ein wöchentlicher Responder bezüglich abdomineller Schmerzen war ein Patient, der innerhalb einer Woche eine mindestens 30%-ige Verbesserung des mittleren NRS-Schmerz-Wertes versus Baseline hatte. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br>• Abdominelle Beschwerden: Ein wöchentlicher Responder bezüglich abdomineller Beschwerden war ein Patient, der innerhalb einer Woche eine mindestens 30%-ige Verbesserung des mittleren NRS-Beschwerden-Wertes versus Baseline hatte. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br><u>Änderung vs. Baseline-Analysen:</u><br>Für die Bestimmung der abdominellen Schmerzen und Beschwerden wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten NRS-Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| LIN-MD-31 | Siehe MCP-103-302, ohne 26 Wochen<br><u>RW-Analysen:</u><br>Analysen aus der RW-Phase werden deskriptiv dargestellt. Bei diesen Analysen handelt es sich um wöchentliche Auswertungen. |
| MCP-103-202 | Patienten gaben täglich eine Einschätzung der Schwere ihrer abdominellen Schmerzen und Beschwerden der letzten 24 Stunden unter Verwendung einer 5-stufigen Ordinalskala an: 1= keine, 2= leicht, 3= mittelschwer, 4= schwer, 5= sehr schwer.<br><u>Änderung vs. Baseline-Analysen:</u><br>Für die Bestimmung der abdominellen Schmerzen und Beschwerden wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten NRS-Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |

*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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die abdominelle Schmerzen und Beschwerden 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Responderrate – Abdominelle Schmerzen und Beschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate - Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **Abdominelle Schmerzen und Beschwerden[17] (6/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 155 (38,5) | 217 (54,1) | 165 (41,8) | 222 (54,8) |
| Non-Responder n (%) | 248 (61,5) | 184 (45,9) | 230 (58,2) | 183 (45,2) |
| Differenz Lin – Pbo % | 15,65 | | 13,04 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,90 [1,43; 2,52] | | 1,7 [1,28; 2,25] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0002 | |
| **Abdominelle Schmerzen und Beschwerden – Langzeit-Responder[18] (12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 153 (37,97) | 215 (53,62) | 164 (41,52) | 215 (53,09) |
| Non-Responder n (%) | 250 (62,03) | 186 (46,38) | 231 (58,48) | 190 (46,91) |
| Differenz Lin – Pbo % | 15,65 | | 11,57 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,90 [1,43; 2,52] | | 1,6 [1,21; 2,12] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0010 | |
| **Abdominelle Schmerzen und Beschwerden[17] (13/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 145 (35,98) | 215 (53,62) | | |
| Non-Responder n(%) | 258 (64,02) | 186 (46,38) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 17,64 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,06 [1,55; 2,73] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Schmerzen und Beschwerden – Langzeit-Responder[18] (26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 134 (33,25) | 208 (51,87) | | |
| Non-Responder n (%) | 269 (66,75) | 193 (48,13) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 18,62 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,17 [1,63; 2,88] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Schmerzen (6/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 139 (34,5) | 196 (48,9) | 148 (37,5) | 203 (50,1) |

[17] 12 Wochen bzw. 26 Wochen Responder: Patienten, welche in mindestens 6 von 12 bzw. mindestens 13 von 26 Wochen die Responder- Kriterien erfüllten (siehe Tabelle 4-16).

[18] Langzeit-Responder: Patienten, welche die Responder-Kriterien für 6 von 12 bzw. 13 von 26 Behandlungswochen erfüllten (siehe Tabelle 4-16) und die einen Response in mindestens 2 der letzten 4 Behandlungswochen zeigten.

| **Responderrate - Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| Non-Responder n(%) | 264 (65,5) | 205 (51,1) | 247 (62,5) | 202 (49,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,4 | | 12,7 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,82 [1,37; 2,42] | | 1,69 [1,27; 2,24] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0003 | |
| **Abdominelle Schmerzen (9/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 79 (19,6) | 156 (38,9) | 107 (27,1) | 139 (34,3) |
| Non-Responder n(%) | 324 (80,4) | 245 (61,1) | 288 (72,9) | 266 (65,7) |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,3 | | 7,2 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,62 [1,91; 3,6] | | 1,41 [1,04; 1,91] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0262 | |
| **Abdominelle Schmerzen (13/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 126 (31,3) | 197 (49,1) | | |
| Non-Responder n(%) | 277 (68,7) | 204 (50,9) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 17,9 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,12 [1,59; 2,82] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Schmerzen (20/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 70 (17,4) | 148 (36,9) | | |
| Non-Responder n(%) | 333 (82,6) | 253 (63,1) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,5 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,79 [2,01; 3,87] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Beschwerden (6/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 124 (30,8) | 191 (47,6) | 146 (37,0) | 195 (48,1) |
| Non-Responder n(%) | 279 (69,2) | 210 (52,4) | 249 (63,0) | 210 (51,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 16,9 | | 11,2 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,06 [1,54; 2,75] | | 1,59 [1,20; 2,11] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0013 | |
| **Abdominelle Beschwerden (9/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 63 (15,6) | 144 (35,9) | 95 (24,1) | 130 (32,1) |
| Non-Responder n(%) | 340 (84,4) | 257 (64,1) | 300 (75,9) | 275 (67,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,3 | | 8 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,03 [2,16; 4,25] | | 1,50 [1,10; 2,05] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0107 | |

| **Responderrate - Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **Abdominelle Beschwerden (13/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 116 (28,8) | 193 (48,1) | | |
| Non-Responder n(%) | 287 (71,2) | 208 (51,9) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,3 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,30 [1,72; 3,08] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Beschwerden (20/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 62 (15,4) | 135 (33,7) | | |
| Non-Responder n(%) | 341 (84,6) | 266 (66,3) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 18,3 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,79 [1,99; 3,93] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

Odds Ratio (OR), 95% KI und p-Wert wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*;

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Responderraten zu abdominellen Schmerzen, abdominellen Beschwerden sowie zu der Kombination dieser Zielparameter bestimmt. Als Grenze wurde eine Abnahme der Schmerzen um 30 %, gemessen mit der NRS, gewählt. Diese Grenze wird als klinisch relevant angesehen (vgl. 4.2.4). Die Responderrate der abdominellen Schmerzen und Beschwerden wurde in beiden Studien nach 12 Wochen und in der Studie MCP-103-302 nach 26 Wochen berechnet. Zusätzlich wurden Langzeit-Responder bestimmt. Für die abdominellen Schmerzen bzw. Beschwerden wurden für unterschiedliche Zeitspannen Responderanalysen durchgeführt. Alle in Tabelle 4-18 dargestellten Ergebnisse zeigen einen hoch signifikanten Vorteil (p-Wert <0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 1,82-3,03 (Studie MCP-103-302) und von 1,41-1,7 (Studie Lin-MD-31).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Änderung versus Baseline – Abdominelle Schmerzen und Beschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **Abdominelle Schmerzen (12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,54 (1,73) | 5,63 (1,74) | 5,63 (1,71) | 5,66 (1,65) | 2,98 (0,68) | 2,87 (0,69) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,40 (2,05) | 3,68 (2,11) | 4,38 (2,19) | 3,65 (2,13) | 2,48 (0,83) | 2,00 (0,73) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,07 (0,09) | -1,85 (0,09) | -1,13 (0,09) | -1,87 (0,09) | -0,49 (0,07) | -0,90 (0,07) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,78 [-1,02; -0,55] | | -0,74 [-0,98; -0,50] | | -0,41 [-0,60; -0,22] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -18,98 % (1,69) | -32,42 % (1,69) | -20,40 % (1,68) | -33,47 % (1,66) | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -13,44 % [-17,73; -9,1] | | -13,07 % [-17,37; -8,77] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Schmerzen (26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,54 (1,73) | 5,63 (1,74) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 4,25 (2,11) | 3,46 (2,15) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,23 (0,10) | -2,08 (0,10) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,86 [-1,11; -0,60] | | | | | |
| p-Wert[b] | < 0,0001 | | | | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -21,56 % (1,81) | -36,37 % (1,80) | | | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -14,81 % [-19,41; -10,22] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Abdominelle Beschwerden (12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,98 (1,69) | 6,12 (1,70) | 6,04 (1,67) | 6,17 (1,60) | 3,18 (0,62) | 3,11 (0,54) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,85 (1,99) | 4,12 (2,09) | 4,72 (2,15) | 4,07 (2,15) | 2,70 (0,78) | 2,21 (0,67) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,10 (0,09) | -1,94 (0,09) | -1,21 (0,1) | -1,95 (0,10) | -0,45 (0,07) | -0,9 (0,07) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,84 [-1,07; -0,60] | | -0,74 [-0,99; -0,49] | | -0,45 [-0,64; -0,25] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -17,71 % (1,55) | -31,16 % (1,55) | -19,81 % (1,58) | -31,74 % (1,56) | | |

| **Änderung versus Baseline Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -13,45 % [-17,4; -9,49] | | -11,93 % [-15,97; -7,89] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Beschwerden (26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,98 (1,69) | 6,12 (1,7) | | | | |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,70 (2,06) | 3,88 (2,13) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,26 (0,10) | -2,18 (0,10) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,92 [-1,17; -0,66] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -20,28 % (1,66) | -34,98 % (1,65) | | | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -14,69 % [-18,91; -10,48] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Abdominelle Beschwerden (12 Wochen) Patienten mit Baseline-Wert der NRS ≥ 3** | | | | | | |
| n | 399 | 397 | 393 | 402 | | |
| Baseline MW (SD) | 6,02 (1,66) | 6,16 (1,67) | 6,06 (1,66) | 6,19 (1,58) | | |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,88 (1,98) | 4,13 (2,10) | 4,74 (2,14) | 4,08 (2,15) | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -17,73 % (1,56) | -31,41 % (1,55) | -19,79 % (1,58) | -31,94 % (1,57) | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -13,69 % [-17,65; -9,72] | | -12,15 % [-16,21; -8,09] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **Abdominelle Beschwerden (26 Wochen) Patienten mit Baseline-Wert der NRS ≥ 3** | | | | | | |
| n | 399 | 397 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 6,02 (1,66) | 6,16 (1,67) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 4,72 (2,05) | 3,89 (2,14) | | | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -20,26 % (1,66) | -35,23 % (1,66) | | | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -14,98 % [-19,20; -10,75] | | | | | |

| **Änderung versus Baseline Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **% der Tage ohne abdominelle Schmerzen (12 Wochen)[19]** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 2,07 (6,33) | 2,08 (7,0) | 1,69 (6,0) | 2,06 (6,48) | | |
| 12 Wochen MW (SD) | 6,89 (17,35) | 12,57 (24,21) | 6,99 (17,26) | 11,88 (23,39) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE)[a] | -0,12 (0,05) | 0,11 (0,05) | -0,13 (0,05) | 0,07 (0,05) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI][a] | 0,23 [0,11; 0,35] | | 0,20 [0,08; 0,33] | | | |
| p-Wert | 0,0003 | | 0,0014 | | | |
| **% der Tage ohne abdominelle Schmerzen (26 Wochen)[19]** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 2,07 (6,33) | 2,08 (7,0) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 8,21 (19,81) | 14,63 (27,17) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE)[a] | -0,12 (0,05) | 0,13 (0,05) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI][a] | 0,25 [0,12; 0,37] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **% der Tage mit einem Wert der NRS < 3 für abdominelle Schmerzen[20] (Durchschnitt über 12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 9,02 (14,79) | 8,49 (14,49) | 8,44 (14,17) | 8,00 (13,68) | | |
| 12 Wochen MW (SD) | 24,87 (30,19) | 37,53 (35,04) | 27,25 (32,67) | 39,44 (35,20) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE)[a] | -0,22 (0,05) | 0,14 (0,05) | -0,27 (0,05) | 0,14 (0,05) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI][a] | 0,36 [0,22; 0,49] | | 0,41 [0,28; 0,55] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |

[19] Ein Tag ohne abdominelle Schmerzen wird berichtet, wenn der Wert 0 (= keine Schmerzen) der NRS angegeben wird. Die Berechnung des prozentualen Anteils der Tage ohne abdominelle Schmerzen erfolgte in der Addition dieser Tage, dividiert durch die Gesamtzahl der Tage, an denen eine Angabe zur NRS gemacht wurde. Anschließend wurde mit 100 multipliziert.

[20] Ein Tag mit einem Wert der NRS < 3 für abdominelle Schmerzen wird berichtet, wenn der Wert 1 oder 2 der NRS angegeben wird. Die Berechnung des prozentualen Anteils erfolgte in der Addition der beschriebenen Tage, dividiert durch die Gesamtzahl der Tage, an denen eine Angabe zur NRS gemacht wurde. Anschließend wurde mit 100 multipliziert.

| **Änderung versus Baseline Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **% der Tage mit einem Wert der NRS < 3 für abdominelle Schmerzen (Durchschnitt über 26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 9,02 (14,79) | 8,49 (14,49) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 27,30 (31,73) | 41,44 (36,96) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE)[a] | -0,22 (0,05) | 0,16 (0,05) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI][a] | 0,38 [0,25; 0,51] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

[a] Da nicht davon auszugehen ist, dass dieser Parameter normalverteilt ist, wurden die Werte in eine Rangordnung überführt. Dazu wurden sowohl die Baseline-Werte, als auch die Änderung bezüglich der Baseline sortiert und die Werte durch ihre entsprechenden Rangwerte ersetzt (siehe Studienbericht).

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Baselinewert und NRS-Wert während der Behandlungsphase

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden unterschiedliche Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter abdominelle Schmerzen und Beschwerden durchgeführt. Im Folgenden werden für die Phase-III- und Phase-II-Studien unterschiedliche MID herangezogen, da die Erhebung der abdominellen Schmerzen und Beschwerden mit unterschiedlichen Skalen durchgeführt wurde.

Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine klinisch relevante Veränderung ihrer abdominellen Schmerzen von 1,85-2,08 Punkten (berechnete MID= 1,8) in den Phase-III-Studien und von 0,9 Punkten (berechnete MID= 0,61, Tabelle 4-5) in der Phase-II-Studie. Auch in Bezug auf die abdominellen Beschwerden konnten diese Patienten eine klinisch relevante Verbesserung von 1,95-2,18 Punkten (berechnete MID= 1,9) sowie in der Phase-II-Studie von 0,9 Punkten (berechnete MID= 0,58) erzielen. Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevanten Unterschiede in abdominellen Schmerzen und Beschwerden im Vergleich zu Baseline nicht erreichen. Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten und –arten ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden.

In Abbildung 5 sind exemplarisch für die Studie MCP-103-302 die Auswertungen pro Woche der abdominellen Schmerzen, abdominellen Beschwerden sowie der prozentuale Anteil der

Tage ohne abdominelle Schmerzen dargestellt. Hier wird deutlich, dass die Wirkung von Linaclotid plus ISB sehr rasch eintritt und einer Therapie mit Placebo plus ISB signifikant überlegen ist. Weiterhin ist bei Linaclotid-behandelten Patienten eine stetig leichte Verbesserung sichtbar, der Effekt bei Placebo-behandelten Patienten ist dagegen nach 12 Wochen annähernd konstant.

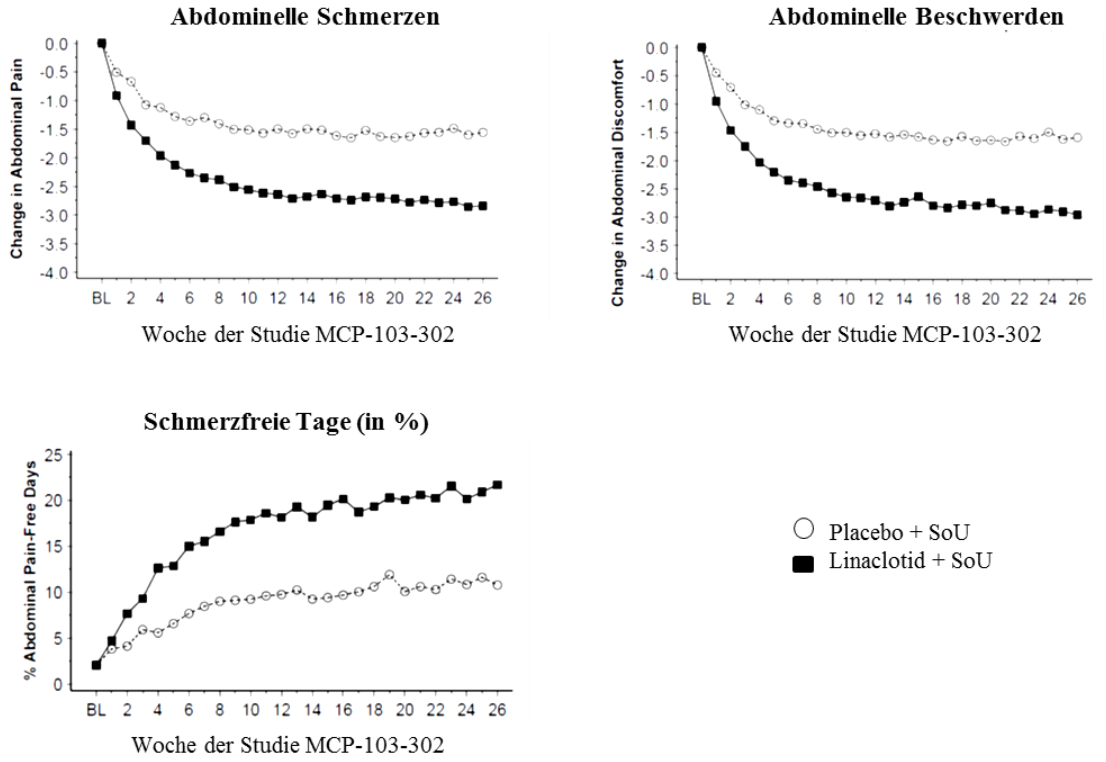



Abbildung 5: Wöchentliche Auswertung für abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden und schmerzfreie Tage in %

Im Anschluss an die Behandlungsphase der Studie Lin-MD-31 wurde eine 4-wöchige randomisierte Austrittsphase/RW-Phase (randomized withdrawal) durchgeführt und Daten deskriptiv erhoben. Beispielhaft sind in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Responder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden sowie die Ergebnisse der Änderung versus Baseline für abdominelle Schmerzen dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Abdominelle Schmerzen und Beschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RW-Phase)

| **Lin-MD-31**<br><br>**Ergebnisse der Randomized Withdrawal Phase (4 Wochen):** | **Pbo + ISB - Lin + ISB (N=333)** | **Lin + ISB - Pbo + ISB (N=154)** | **Lin + ISB - Lin + ISB (N=158)** |
|---|---|---|---|
| **Responder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden (Co-primärer Zielparameter, EU)** | | | |
| Ende der Behandlungsphase n(%) | 169 (50,8) | 107 (69,5) | 106 (67,1) |
| Ende der Studie n(%) | 205 (61,6) | 85 (55,2) | 100 (63,3) |
| **Änderung vs. Baseline – Abdominelle Schmerzen** | | | |
| Ende der Behandlungsphase MW (SD) [Anzahl] | -1,65 (2,12) [330] | -2,61 (2,11) [150] | -2,62 (2,32) [157] |
| Ende der Studie MW (SD) [Anzahl] | -2,06 (2,10) [332] | -2,14 (2,09) [152] | -2,79 (2,29) [158] |
| „Ende der Behandlungsphase“ entspricht der Analyse bezüglich Woche 12 für die RW-Population; „Ende der Studie“ entspricht der Analyse bezügliche Woche 4 der RW-Phase für die RW-Population; N: RW-Population; RW: *Randomized Withdrawal*; n: Anzahl der Responder; Anzahl: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Analysen für die entsprechenden Zeitpunkte und Baseline Pbo: Placebo; Lin: Linaclotid; ISB: *Individuelle symptomorientierte Behandlung* | | | |

Patienten, die während der Behandlungsphase mit Placebo plus ISB behandelt wurden, wurden in der RW-Phase mit Linaclotid plus ISB behandelt. Dies führte zu einer Verringerung der abdominellen Schmerzen im Vergleich zum Ende der eigentlichen Behandlungsphase als auch zu einer Erhöhung der Responder-Rate. Patienten, die sowohl während der Behandlungsphase als auch während der RW-Phase mit Linaclotid behandelt wurden, zeigten annähernd gleiche Effekte. Patienten, die während der Behandlungsphase mit Linaclotid behandelt wurden und schließlich zu einer Behandlung mit Placebo randomisiert wurden, zeigten eine Abnahme der Responderrate und eine leichte Zunahme der abdominellen Schmerzen im Vergleich zur vorherigen Behandlung. Ein Rebound-Effekt aufgrund des Absetzens von Linaclotid war nicht festzustellen. Abbildung 6 verdeutlicht diese Beobachtungen.

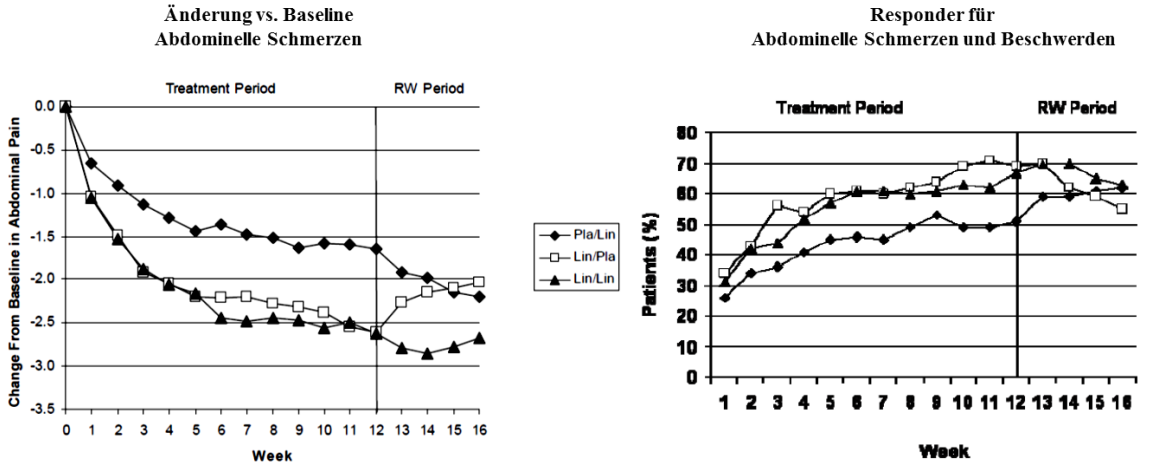



Abbildung 6: Ergebnisse der wöchentlichen Auswertungen der Behandlungsphase und RW-Phase (Lin-MD-31)

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

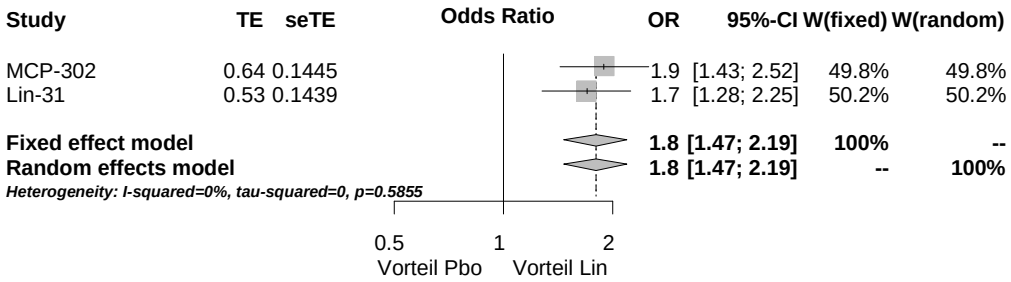



Abbildung 7: Responder für Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

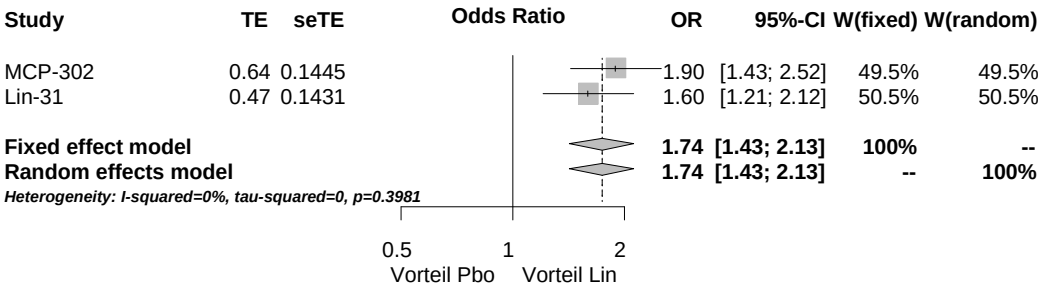



Abbildung 8: Langzeit-Responder für Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

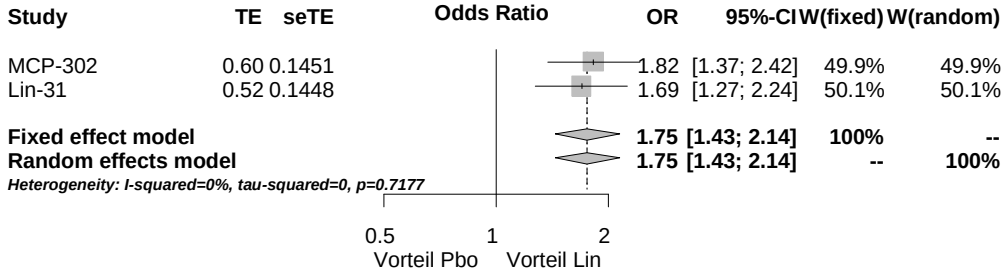



Abbildung 9: Responder für Abdominelle Schmerzen (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

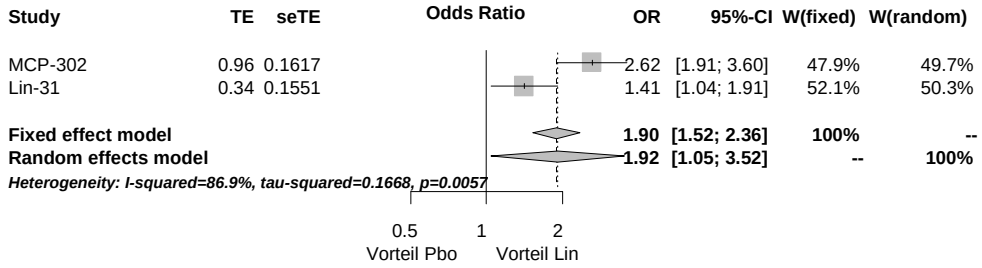



Abbildung 10: Responder für Abdominelle Schmerzen (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0354

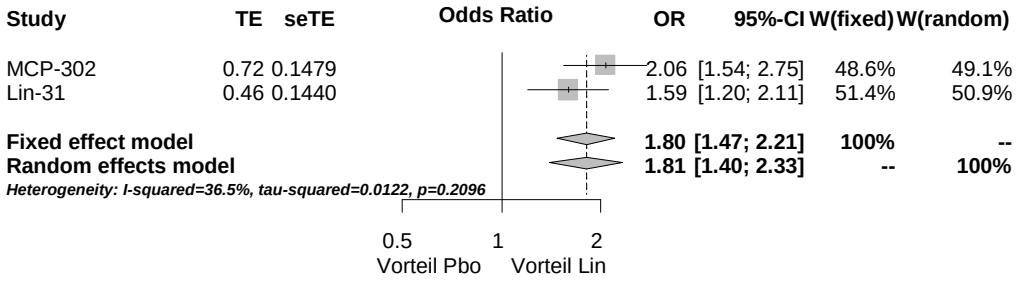



Abbildung 11: Responder für Abdominelle Beschwerden (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

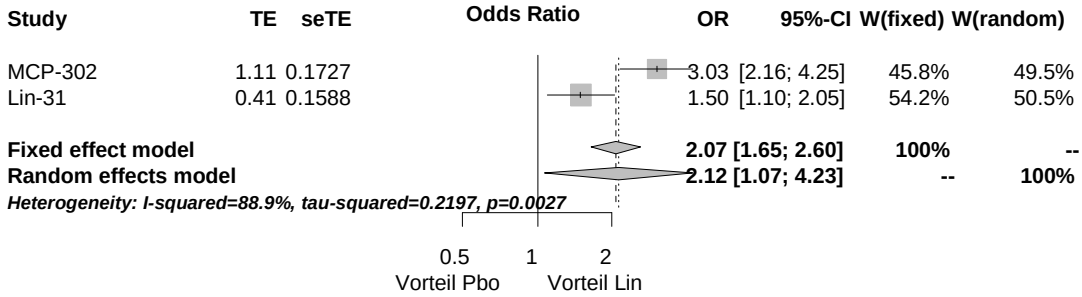



Abbildung 12: Responder für Abdominelle Beschwerden (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,032

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung der Metaanalysen berücksichtigt, da keine Responderanalysen bezüglich abdomineller Schmerzen und Beschwerden durchgeführt wurden.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters abdominelle Schmerzen und Beschwerden zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit. Alle Metaanalysen zeigen eine gute Homogenität zwischen den Studien ($p_Q > 0,2$), bis auf die Zielparameter „Responder für abdominelle Schmerzen (9/12 Wochen)“ ($p_Q = 0,0057$, siehe Abbildung 10) sowie „Responder für abdominelle Beschwerden (9/12 Wochen)“ ($p_Q = 0,0027$, siehe Abbildung 12). Zusammenfassend kann jedoch die Homogenität der Studien aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte als akzeptabel eingestuft werden.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

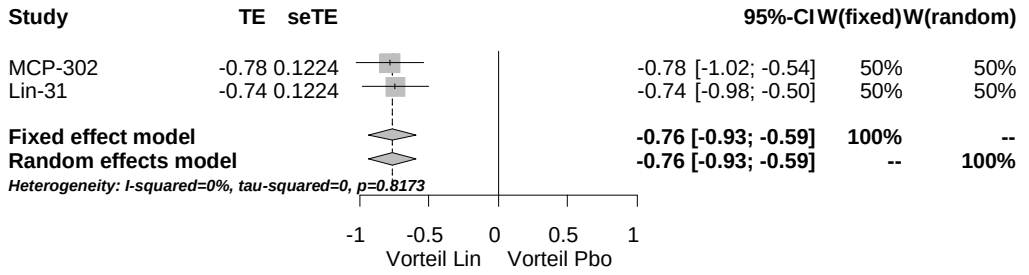



Abbildung 13: Abdominelle Schmerzen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

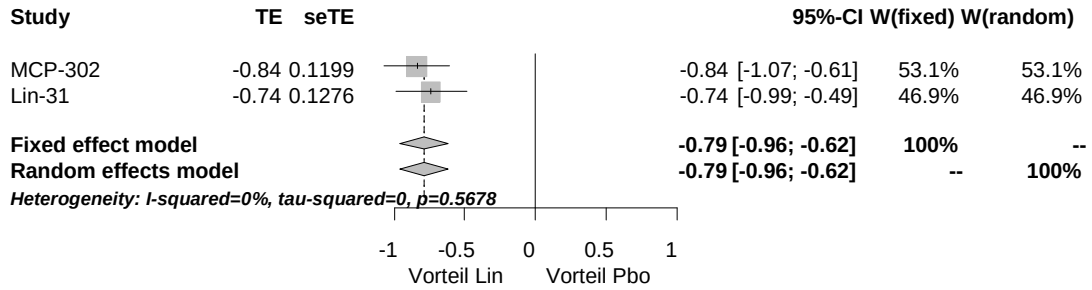



Abbildung 14: Abdominelle Beschwerden (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

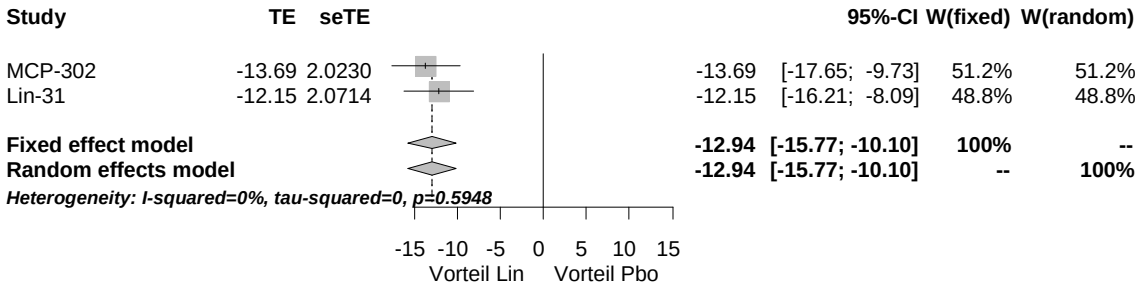



Abbildung 15: Abdominelle Beschwerden; Baseline-NRS ≥ 3 (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

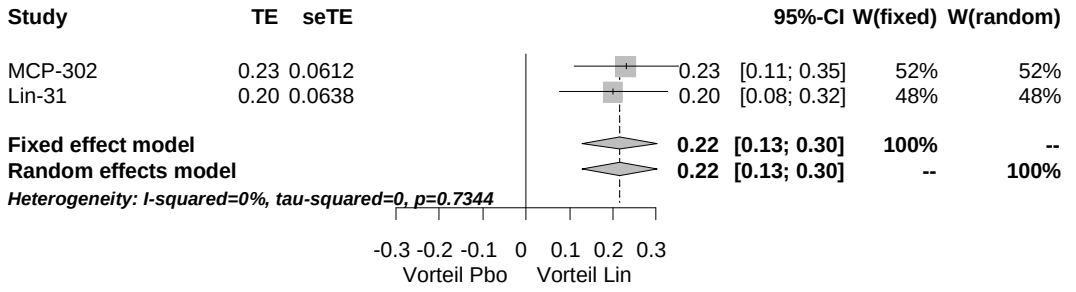



Abbildung 16: % der Tage ohne abdominelle Schmerzen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

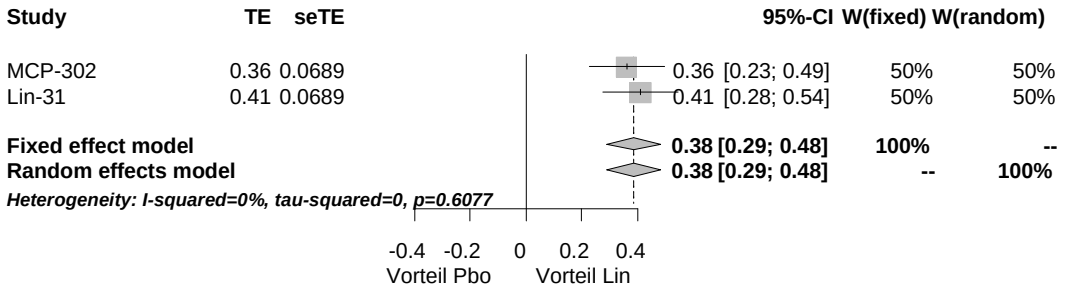



Abbildung 17: Abdominelle Schmerzen; % der Tage mit einem Wert der NRS < 3; p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung der Metaanalysen berücksichtigt, da die Operationalisierung der abdominellen Schmerzen und Beschwerden auf Basis unterschiedlicher Skalen (11-stufige numerische Ordinalskala bei Phase-III-Studien, 5-stufige Ordinalskala bei Phase-II-Studie) erfolgte.

Alle durchgeführten Metaanalysen zeigen, dass die Behandlung mit Linaclotid plus ISB signifikant einer Behandlung mit der zVT überlegen ist. Zwischen den Studien MCP-103-302 und Lin-MD-31 besteht keine Heterogenität ($I^2$= 0%, $p_Q$= 0,61-0,82).

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

#### 4.3.1.3.1.2 Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang – 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 4-21: Operationalisierung des mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Patienten mussten täglich mittels IVRS das mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang anhand einer 5-stufigen-Ordinal-Skala bewerten. Folgende Frage wurde beantwortet: „Wie stark mussten Sie während des Stuhlgangs pressen?“ (1= überhaupt nicht, 2= ein wenig, 3= mittelmäßig, 4= viel, 5=sehr viel).<br>Responder-Analysen:<br>Ein wöchentlicher Responder für das mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang war ein Patient, der eine Verbesserung um mindestens einen Punkt im Vergleich zu Baseline auf der 5-stufigen Ordinalskala für die entsprechende Woche berichtete. Patienten, die keinen Baseline-Wert aufwiesen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Unterschiedliche Responder-Analysen wurden wie folgt erhoben: Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen:<br>Für die Bestimmung des mit Anstrengung verbundenen Pressens beim Stuhlgang wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |
| MCP-103-202 | Patienten mussten täglich mittels IVRS das mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang anhand einer 5-stufigen-Ordinal-Skala bewerten. Folgende Frage wurde beantwortet: „Wie stark mussten Sie während des Stuhlgangs pressen?“ (1= überhaupt nicht, 2= ein wenig, 3= mittelmäßig, 4= viel, 5=sehr viel). In der Analyse wurden nur SBM berücksichtigt.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Für die Bestimmung des mit Anstrengung verbundenen Pressens beim Stuhlgang wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |

*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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials des mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Responderrate - Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **6/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 90 (26,2) | 175 (51,2) | 94 (27,0) | 205 (56,9) |
| Non-Responder n(%) | 254 (73,8) | 167 (48,8) | 254 (73,0) | 155 (43,1) |
| Differenz Lin – Pbo % | 25 | | 29,9 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,96 [2,15; 4,08] | | 3,63 [2,64; 4,99] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **9/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 49 (14,2) | 129 (37,7) | 54 (15,5) | 143 (39,7) |
| Non-Responder n(%) | 295 (85,8) | 213 (62,3) | 294 (84,5) | 217 (60,3) |
| Differenz Lin – Pbo % | 23,5 | | 24,2 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,66 [2,52; 5,31] | | 3,62 [2,52; 5,20] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **13/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 80 (23,3) | 163 (47,7) | | |
| Non-Responder n(%) | 264 (76,7) | 179 (52,3) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 24,4 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,97 [2,15; 4,12] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **20/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 31 (9,0) | 113 (33,0) | | |
| Non-Responder n(%) | 313 (91,0) | 229 (67,0) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 24,0 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,86 [3,17; 7,47] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

p-Werte wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

Die Summe aus Responder und Non-Responder ist kleiner als die ITT-Population, da nur Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die einen Baseline-Wert für diesen Zielparameter aufwiesen.

In den RCT MCP-103-302 und Lin-MD-31 wurden Responderraten für mit Anstrengung verbundenem Pressen beim Stuhlgang bestimmt. Ein Responder musste sich für eine Woche um einen Punkt auf der 5-Punkte-Skala versus Baseline verbessern. Die Responderrate wurde in beiden Studien für 6 von 12 und für 9 von 12 Wochen bestimmt, für die Studie MCP-103-302 zusätzlich für 13 von 26 Wochen sowie für 20 von 26 Wochen. Alle in Tabelle 4-23 dargestellten Ergebnisse zeigen einen hoch signifikanten Vorteil (p-Wert <0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 2,96-4,86 (Studie MCP-103-302) und 3,62-3,63 (Studie Lin-MD-31).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **12 Wochen** | | | | | | |
| n | 332 | 338 | 338 | 355 | 83 | 82 |
| Baseline MW (SD) | 3,55 (0,78) | 3,57 (0,82) | 3,45 (0,79) | 3,58 (0,76) | 3,43 (0,85) | 3,42 (0,71) |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,85 (0,78) | 2,30 (0,84) | 2,78 (0,75) | 2,16 (0,80) | 2,75 (0,80) | 1,97 (0,69) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,66 (0,05) | -1,24 (0,04) | -0,65 (0,04) | -1,31 (0,04) | -0,71 (0,08) | -1,48 (0,08) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,57 [-0,69; -0,46] | | -0,66 [-0,76;-0,55] | | -0,76 [-0,97; -0,56] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **26 Wochen** | | | | | | |
| n | 333 | 339 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 3,55 (0,78) | 3,56 (0,83) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 2,82 (0,79) | 2,25 (0,83) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,70 (0,05) | -1,28 (0,04) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,58 [-0,69; -0,47] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **% der SBM, die ohne mit Anstrengung verbundendes Pressen (Score < 3) erfolgten** | | | | | | |
| n | | | | | 83 | 82 |
| Baseline MW (SD) | | | | | 18.61 (26.06) | 15,53 (23,69) |
| 12 Wochen MW (SD) | | | | | 42,89 (33,27) | 72,02 (26,80) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | | | | | 25,69 (3,34) | 55,18 (3,32) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | | | | | 29,49 [20,68; 38,30] | |
| p-Wert | | | | | < 0,0001 | |

LSM, LSM-Differenz + KI und p-Wert wurden mittels ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N= ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n= Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen

In den RCT MCP-103-302, Lin-MD-31 sowie MCP-103-202 wurde die durchschnittliche Änderung versus Baseline in Bezug auf den Zielparameter mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang nach 12 Wochen durchgeführt. Zusätzlich wurde in der Studie MCP-103-302 die durchschnittliche Änderung nach 26 Wochen bestimmt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine klinisch relevante Verbesserung dieses Zielparameters von 1,24-1,48 (berechnete MID= 1,06, siehe Tabelle 4-5). Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevanten Unterschiede in dem betrachteten Zielparameter im Vergleich zu Baseline nicht erreichen. Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden.

In der Studie MCP-103-202 wurde zusätzlich der prozentuale Anteil der Stuhlgänge, die ohne schmerzhaftes Pressen erfolgten, ermittelt. Dabei zeigte die Behandlung mit Linaclotid plus ISB eine deutliche Überlegenheit von 29,49 % gegenüber Placebo plus ISB ($p < 0,0001$).

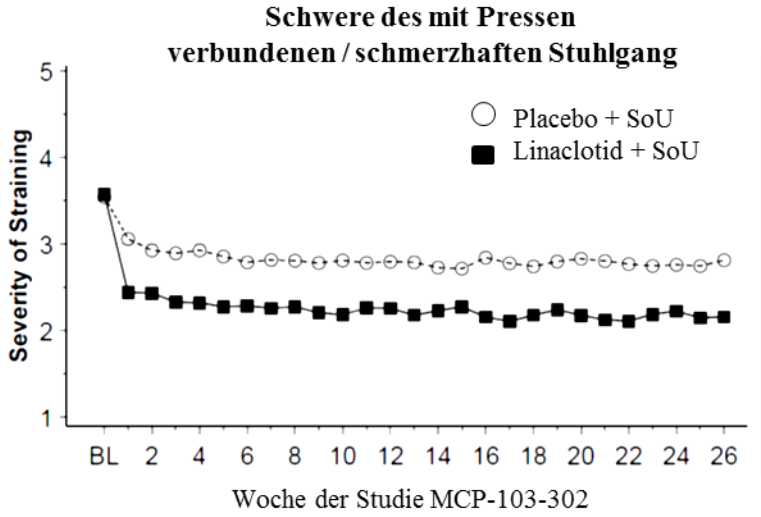



Abbildung 18: Wöchentliche Auswertung für das mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang

In Abbildung 18 ist exemplarisch für die Studie MCP-103-302 die Auswertungen pro Woche des mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang dargestellt. Hier wird deutlich, dass die Wirkung von Linaclotid plus ISB sehr rasch eintritt und zu jedem Zeitpunkt der Studie einer Therapie mit Placebo plus ISB signifikant überlegen ist.

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

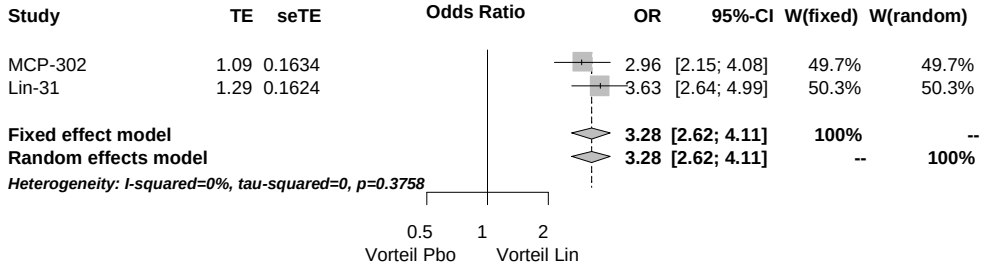



Abbildung 19: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

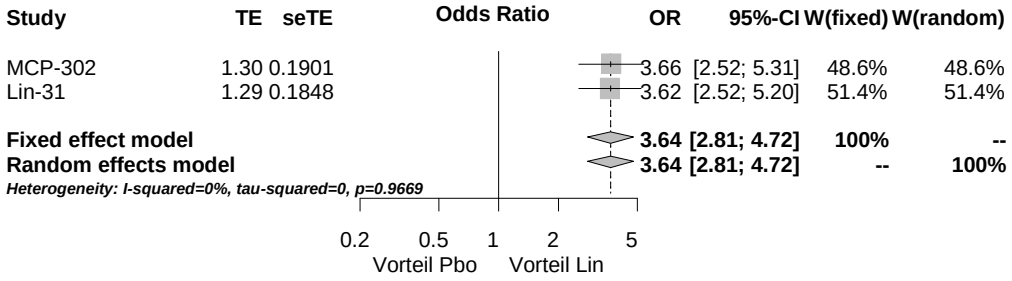



Abbildung 20: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung der Metaanalysen berücksichtigt, da hier keine Responderanalysen bezüglich dieses Zielparameters durchgeführt wurden.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang zeigen, dass eine signifikante Überlegenheit für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Die Studien weisen eine gute Homogenität auf.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

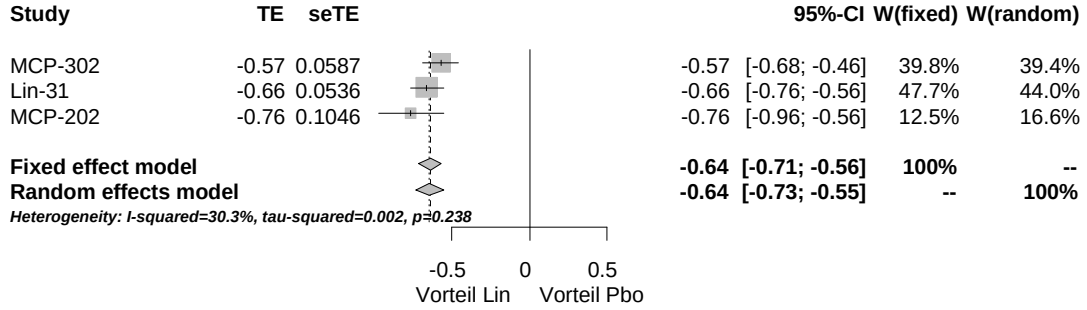



Abbildung 21: Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben durchgeführt. Die durchgeführten Metaanalysen zeigen, dass die Behandlung mit Linaclotid plus ISB signifikant einer Behandlung mit der zVT überlegen ist (p-Wert < 0,0001). Zwischen den 3 Studien besteht keine Heterogenität ($p_Q$ =0,238; $I^2$= 30,3 %)

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

#### 4.3.1.3.1.3 Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM) – 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 4-25: Operationalisierung von BM (Stuhlgang), SBM (spontaner Stuhlgang), CSBM (vollständige spontaner Stuhlgang), UBM (nicht erfolgreicher Stuhlgang)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Der Patient musste täglich mittels IVRS die Verwendung von Laxantien sowie die Art [SBM – spontaner Stuhlgang) oder CSBM (vollständige spontaner Stuhlgang)] und Frequenz der Stuhlgänge berichten. Ein SBM beschreibt einen Stuhlgang, der ohne die Einnahme von Abführmittel (oral, Zäpfchen, Einläufe) am Tag des Stuhlgangs oder am Tag zuvor erfolgt. Ein CSBM ist ein SBM, der mit dem Gefühl der kompletten Stuhlentleerung einhergeht. Folgende Fragen wurden täglich beantwortet:<br>• Tag der Einnahme von Bedarfsmedikation (Abführmittel):<br>Haben Sie seit gestern ein Abführmittel angewendet? Ja/Nein (1= Bisacodyl, oral, 2= Bisacodyl Zäpfchen, 3= anderes Abführmittel, Zäpfchen oder Einläufe)<br>War die Verwendung der Bedarfsmedikation heute oder gestern?<br>• Tag des Stuhlgangs<br>Wie viele Stuhlgänge hatten Sie seit dem gestrigen Anruf?<br>War dieser Stuhlgang heute oder gestern?<br>• Ist der Stuhlgang ein CSBM, assoziiert mit kompletter Stuhlentleerung<br>Haben Sie das Gefühl der kompletten Darmentleerung?<br><u>Responderanalysen:</u><br>Ein CSBM- bzw. SBM-Responder berichtet von Stuhlgängen ohne die Einnahme von Bedarfsmedikation. Die unterschiedlichen Stuhlgang-Responder sind wie folgt definiert:<br>• CSBM 3+1: Ein wöchentlicher CSBM 3+1-Responder hatte mindestens 3 CSBM und ein Anstieg von mindestens einem CSBM versus Baseline pro Woche.<br>• CSBM + 1: Ein wöchentlicher CSBM + 1 Responder hatte einen Anstieg von mindestens einem CSBM versus Baseline pro Woche.<br>• CSBM 3: Ein wöchentlicher CSBM 3 Responder hatte mindestens 3 CSBM pro Woche.<br>• SBM +2: Ein wöchentlicher SBM + 2 Responder hatte einen Anstieg von mindestens zwei SBM versus Baseline pro Woche.<br>Alle oben beschriebenen Responderanalysen wurden für 6/12 Wochen, 9/12, 13/26 Wochen und 20/26 Wochen erhoben.<br>• CSBM Responder (innerhalb 24 Stunden nach erster Dosis Studienmedikation): Dieser CSBM-Responder berichtet innerhalb 24 Stunden nach der ersten Dosis Studienmedikation von einem vollständige spontanen Stuhlgang.<br>• SBM Responder (innerhalb 24 Stunden nach erster Dosis Studienmedikation): Dieser SBM-Responder berichtet innerhalb 24 Stunden nach der ersten Dosis Studienmedikation von einem spontanen Stuhlgang.<br><u>Änderung vs. Baseline-Analysen:</u><br>Für die Bestimmung der CSBM-, SBM-Frequenz sowie UBM (nicht erfolgreiche Stuhlgänge)-Frequenz (BMs/Woche) wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Stuhlgänge während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302, ohne 13/26 Wochen- und 20/26 Wochen-Analysen.<br><u>RW-Analysen:</u><br>Analysen aus der RW-Phase werden deskriptiv dargestellt. Bei diesen Analysen handelt es sich um wöchentliche Auswertungen. |

| | |
|---|---|
| MCP-103-202 | Die wöchentliche CSBM-Rate bzw. SBM-Rate der Behandlungsphase wurde wie folgt bestimmt: Die Anzahl der SBM bzw. CSBM wurden durch die Länge der Behandlungsperiode geteilt (in Stunden; hat der Patient 84 Tage [12 Wochen] an der Studie teilgenommen, so ergibt sich eine Behandlungsperiode von 2016 Stunden) und dann mit 7x24 multipliziert. Diese Berechnung ergibt die beobachtete Rate und ermöglicht den Vergleich von Behandlungsperioden unterschiedlicher Länge. Falls der Patient den Gebrauch von Bedarfsmedikation berichtete, wurde der Stuhlgang in den darauffolgendenen 24h nicht als SBM oder CSBM gewertet. Um die wöchentliche Rate zu normalisieren, wurden zusätzliche Berechnungen durchgeführt. Der Patient musste täglich mittels IVRS die Art und Häufigkeit seiner Stuhlgänge berichten. Bei einem verpassten Anruf konnten nur Stuhlgänge berichtet werden, die am gleichen Tag oder am Tag zuvor aufgetreten sind. Die sogenannten Blackout-Phasen, die keine Angaben des Patienten beinhalten, wurden in Stunden von der Gesamtbehandlungsphase abgezogen.<br>Beispiel: Patient mit 41 SBM in 12 Wochen mit Blackout von 252 Stunden:<br>41/(2016-252) x (7 x 24)= 3,9 SBM pro Woche<br><br>CSBM (SBM) 75 % Responder: Folgende Kriterien mussten für ≥ 9 Wochen der 12 Wochen Behandlungsphase erfüllt sein:<br>1. IVRS-Daten müssen für ≥ 4 Tage der entsprechenden Woche vorliegen<br>2. Die wöchentliche CSBM (SBM)-Rate war ≥ 3<br>3. Die wöchentliche CSBM (SBM)-Rate muss sich versus Baseline um ≥ 1 verbessern<br>Diese Kriterien entsprechen den Kriterien des CSBM 3+1 Responders aus den Phase-III-Studien.<br>Zusätzliche Responder-Analysen:<br>• CSBM Responder (innerhalb 24 Stunden nach erster Dosis Studienmedikation): Dieser CSBM-Responder berichtet innerhalb 24 Stunden nach der ersten Dosis Studienmedikation von einem vollständige spontanen Stuhlgang.<br>• SBM Responder (innerhalb 24 Stunden nach erster Dosis Studienmedikation): Dieser SBM-Responder berichtet innerhalb 24 Stunden nach der ersten Dosis Studienmedikation von einem spontanen Stuhlgang. |

*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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BM, SBM, CSBM 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Stuhlgang (BM), spontane Stuhlgänge (SBM), vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM), nicht erfolgreiche Stuhlgänge (UBM)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Responderrate - SBM (spontane Stuhlgänge), CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate Stuhlgang SBM, CSBM** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N= 84)** |
| **CSBM 3+1 Responder (6/12 Wochen)**[21] | | | | | | |
| Responder n (%) | 38 (9,4) | 118 (29,4) | 50 (12,7) | 129 (31,9) | | |
| Non-Responder n (%) | 365 (90,6) | 283 (70,6) | 345 (87,3) | 276 (68,1) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 20 | | 19,2 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,04 [2,71; 6,02] | | 3,28 [2,27; 4,72] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **CSBM 3+1 Responder (9/12 Wochen)**[21] | | | | | | |
| Responder n (%) | 20 (5,0) | 72 (18,0) | 25 (6,3) | 79 (19,5) | 10 (11,8) | 27 (32,1) |
| Non-Responder n (%) | 383 (95,0) | 329 (82,0) | 370 (93,7) | 326 (80,5) | 75 (88,2) | 57 (67,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 13,0 | | 13,2 | | 20,4 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,19 [2,5;7,03] | | 3,65 [2,26; 5,88] | | 3,49 [1,56; 7,78] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0015 | |
| **CSBM 3+1 Responder (13/26 Wochen)**[21] | | | | | | |
| Responder n (%) | 34 (8,4) | 100 (24,9) | | | | |
| Non-Responder n (%) | 369 (91,6) | 301 (75,1) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 16,5 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,60 [2,37; 5,46] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **CSBM 3+1 Responder (20/26 Wochen)**[21] | | | | | | |
| Responder n (%) | 14 (3,5) | 63 (15,7) | | | | |
| Non-Responder n (%) | 389 (96,5) | 338 (84,3) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 12,2 | | | | | |

[21] Ein wöchentlicher CSBM (SBM) 3+1-Responder hatte mindestens 3 CSBM (SBM) und ein Anstieg von mindestens einem CSBM (SBM) versus Baseline pro Woche.

| **Responderrate Stuhlgang SBM, CSBM** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N= 84)** |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 5,08 [2,81; 9,21] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **CSBM + 1 Responder (6/12 Wochen)[22]** | | | | | | |
| Responder n (%) | 91 (22,6) | 191 (47,6) | 117 (29,6) | 197 (48,6) | | |
| Non-Responder n(%) | 312 (77,4) | 210 (52,4) | 278 (70,4) | 208 (51,4) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 25,1 | | 19 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,11 [2,29; 4,21] | | 2,28 [1,7; 3,06] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **CSBM + 1 Responder (9/12 Wochen)[22]** | | | | | | |
| Responder n (%) | 46 (11,4) | 136 (33,9) | 68 (17,2) | 131 (32,3) | | |
| Non-Responder n(%) | 357 (88,6) | 265 (66,1) | 327 (82,8) | 274 (67,7) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 22,5 | | 15,1 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,94 [2,72; 5,70] | | 2,34 [1,67; 3,27] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **CSBM + 1 Responder (13/26 Wochen)[22]** | | | | | | |
| Responder n (%) | 75 (18,6) | 175 (43,6) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 328 (81,4) | 226 (56,4) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 25 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,36 [2,44; 4,62] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **CSBM + 1 Responder (20/26 Wochen)[22]** | | | | | | |
| Responder n (%) | 38 (9,4) | 116 (28,9) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 365 (90,6) | 285 (71,1) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,5 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,82 [2,57; 5,67] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **CSBM 3 Responder (6/12 Wochen)[23]** | | | | | | |

[22] Ein wöchentlicher CSBM + 1 Responder hatte entsprechend einen Anstieg von mindestens einem CSBM versus Baseline pro Woche.

| Responderrate Stuhlgang SBM, CSBM | MCP-103-302 | | Lin-MD-31 | | MCP-103-202 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pbo+ ISB (N=403) | Lin + ISB (N=401) | Pbo + ISB (N=395) | Lin + ISB (N=405) | Pbo + ISB (N= 85) | Lin + ISB (N= 84) |
| Responder n (%) | 38 (9,4) | 119 (29,7) | 51 (12,9) | 130 (32,1) | | |
| Non-Responder n(%) | 365 (90,6) | 282 (70,3) | 344 (87,1) | 275 (67,9) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,2 | | 19,2 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,08 [2,74; 6,09] | | 3,24 [2,25; 4,66] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **CSBM 3 Responder (9/12 Wochen)**[23] | | | | | | |
| Responder n (%) | 20 (5,0) | 72 (18,0) | 26 (6,6) | 80 (19,8) | | |
| Non-Responder n(%) | 383 (95,0) | 329 (82,0) | 369 (93,4) | 325 (80,2) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 13,0 | | 13,2 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,19 [2,50; 7,03] | | 3,55 [2,22; 5,68] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **CSBM 3 Responder (13/26 Wochen)**[23] | | | | | | |
| Responder n (%) | 35 (8,7) | 101 (25,2) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 368 (91,3) | 300 (74,8) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 16,5 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,53 [2,33; 5,34] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **CSBM 3 Responder (20/26 Wochen)**[23] | | | | | | |
| Responder n (%) | 14 (3,5) | 63 (15,7) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 389 (96,5) | 338 (84,3) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 12,2 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 5,08 [2,81; 9,21] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **CSBM Responder (innerhalb 24 Stunden nach erster Dosis Studienmedikation)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 34 (8,4) | 116 (28,9) | 52 (13,2) | 131 (32,3) | 11 (12,9) | 27 (32,1) |
| Non-Responder n(%) | 369 (91,6) | 285 (71,1) | 343 (86,8) | 274 (67,7) | 74 (87,1) | 57 (67,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,5 | | 19,2 | | 19,2 | |

[23] Ein wöchentlicher CSBM 3 Responder hatte mindestens 3 CSBM pro Woche.

| **Responderrate Stuhlgang SBM, CSBM** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N= 84)** |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,5 [2,97; 6,82] | | 3,20 [2,23; 4,58] | | 3,13 [1,43; 6,86] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0037 | |
| **SBM +2 Responder (6/12 Wochen)**[24] | | | | | | |
| Responder n (%) | 112 (27,8) | 222 (55,4) | 116 (29,4) | 233 (57,5) | | |
| Non-Responder n(%) | 291 (72,2) | 179 (44,6) | 279 (70,6) | 172 (42,5) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 27,6 | | 28,2 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,21 [2,39; 4,30] | | 3,29 [2,45; 4,42] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **SBM +2 Responder (9/12 Wochen)**[24] | | | | | | |
| Responder n (%) | 63 (15,6) | 180 (44,9) | 58 (14,7) | 165 (40,7) | | |
| Non-Responder n(%) | 340 (84,4) | 221 (55,1) | 337 (85,3) | 240 (59,3) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 29,3 | | 26,1 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,38 [3,13; 6,11] | | 4,02 [2,85; 5,67] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **SBM + 2 Responder (13/26 Wochen)**[24] | | | | | | |
| Responder n (%) | 87 (21,6) | 199 (49,6) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 316 (78,4) | 202 (50,4) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 28 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,55 [2,61; 4,83] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **SBM + 2 Responder (20/26 Wochen)**[24] | | | | | | |
| Responder n (%) | 43 (10,7) | 138 (34,4) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 360 (89,3) | 263 (65,6) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 23,7 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,31 [2,96; 6,28] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **SBM Responder (innerhalb 24 Stunden nach erster Dosis Studienmedikation)** | | | | | | |

[24] Ein wöchentlicher SBM + 2 Responder hatte einen Anstieg von mindestens zwei SBM versus Baseline pro Woche.

| **Responderrate Stuhlgang SBM, CSBM** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N= 84)** |
| Responder n (%) | 163 (40,4) | 263 (65,6) | 173 (43,8) | 273 (67,4) | 39 (45,9) | 65 (77,4) |
| Non-Responder n(%) | 240 (59,6) | 138 (34,4) | 222 (56,2) | 132 (32,6) | 46 (54,1) | 19 (22,6) |
| Differenz Lin – Pbo % | 25,1 | | 23,6 | | 31,5 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,84 [2,13; 3,79] | | 2,65 [1,99; 3,53] | | 4,05 [2,07; 7,92] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **SBM 75 % Responder (9/12 Wochen)** | | | | | | |
| Responder n (%) | | | | | 25 (29,40) | 55 (65,50) |
| Non-Responder n(%) | | | | | 60 (70,60) | 29 (34,50) |
| Differenz Lin – Pbo % | | | | | 36,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | | | | | 4,43 [2,32; 8,45] | |
| p-Wert | | | | | < 0,0001 | |

Odds Ratio (OR), 95% KI und p-Wert wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.
KI: Konfidenzintervall; ITT: *intention to treat*; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer bestimmten Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population;

Der in diesen Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 untersuchte Zielparameter CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge)-Responder erfasst einerseits eine ausreichend objektivierbare Größe, also die Anzahl der Darmentleerungen, anhand der die Normalisierung der Stuhlfrequenz abgeleitet werden kann. Andererseits stellt die „vollständige“ Darmentleerung eine für den Patienten relevante Messgröße dar. Zusätzlich wurden SBM-Responderanalysen durchgeführ: Für die Responderanalysen wurden unterschiedliche Zeitspannen festgelegt: Patienten mußten in entweder 50% oder 75% der Behandlungszeit einen entsprechenden Effekt zeigen, um als Responder gewertet zu werden .Alle in Tabelle 4-27 dargestellten Ergebnisse zeigen eine hoch signifikante Überlegenheit (p-Wert <0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 2,84-5,08 (Studie MCP-103-302), von 2,28-3,65 (Studie Lin-MD-31) sowie von 3,13-4,43 (Studie MCP-103-202).

Tabelle 4-28: Änderung versus Baseline – SBM (spontane Stuhlgänge), CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge), UBM (nicht erfolgreiche Stuhlgänge)

| **Änderung versus Baseline SBM, CSBM, UBM** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **CSBM/Woche (Durchschnitt über 12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 0,21 (0,45) | 0,18 (0,40) | 0,24 (0,51) | 0,20 (0,46) | 0,32 (0,54) | 0,24 (0,49) |
| 12 Wochen MW (SD) | 0,88 (1,41) | 2,37 (2,95) | 1,04 (1,41) | 2,57 (3,09) | 1,47 (1,73) | 3,93 (3,75) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,70 (0,12) | 2,24 (0,12) | 0,71 (0,13) | 2,27 (0,13) | 1,01 (0,37) | 3,61 (0,37) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] bzw. (SE) | 1,54 [1,23; 1,85] | | 1,57 [1,24; 1,90] | | 2,6 [1,61; 3,58] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **CSBM/Woche (Durchschnitt über 26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 0,21 (0,45) | 0,18 (0,40) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 0,89 (1,42) | 2,38 (3,00) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,71 (0,13) | 2,23 (0,13) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,52 [1,21; 1,84] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **SBM/Woche (Durchschnitt über 12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 1,74 (1,37) | 1,75 (1,36) | 1,90 (1,40) | 1,94 (1,38) | 3,05 (1,78) | 3,17 (2,77) |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,99 (2,47) | 5,70 (4,23) | 3,17 (2,22) | 5,98 (4,38) | 4,55 (2,35) | 7,98 (3,83) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 1,31 (0,18) | 4,02 (0,18) | 1,13 (0,18) | 3,90 (0,18) | 1,68 (0,44) | 4,97 (0,44) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,70 [2,26; 3,15] | | 2,77 [2,32;3,22] | | 3,28 (2,11; 4,45) | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **SBM/Woche (Durchschnitt über 26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 1,74 (1,37) | 1,75 (1,36) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 2,81 (2,42) | 5,50 (4,16) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 1,14 (0,18) | 3,81 (0,17) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,67 [2,23; 3,12] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **UBM/Woche (Durchschnitt über 12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 8,68 (8,96) | 8,95 (9,46) | 7,80 (7,61) | 9,03 (8,15) | 3,79 (3,80) | 4,39 (4,11) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,49 (7,32) | 3,65 (5,82) | 4,05 (5,96) | 3,88 (5,80) | 1,30 (2,07) | 1,25 (2,67) |

| **Änderung versus Baseline SBM, CSBM, UBM** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -4,18 (0,26) | -5,16 (0,26) | -3,91 (0,23) | -4,71 (0,23) | -2,73 (0,22) | -3,05 (0,22) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,98 [-1,64; -0,32] | | -0,80 [-1,39; -0,20] | | -0,32 [-0,91; 0,26] | |
| p-Wert | < 0,0038 | | 0,0090 | | 0,2805 | |
| **UBM/Woche (Durchschnitt über 26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 8,68 (8,96) | 8,95 (9,46) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 4,06 (7,10) | 3,17 (5,48) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -4,59 (0,26) | -5,61 (0,26) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -1,02 [-1,69; -0,35] | | | | | |
| p-Wert | 0,0028 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N= ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; CSBM: *complete spontaneous bowel movement*; SBM: *spontaneous bowel movement*

In den RCT MCP-103-302, Lin-MD-31 sowie MCP-103-202 wurde die durchschnittliche CSBM-Frequenz (CSBM/Woche), die SBM-Frequenz (SBM/Woche) sowie die UBM-Frequenz (UBM/Woche) im Verlauf von 12 Wochen (MCP-103-302 + 26 Wochen) bestimmt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine klinisch relevante Veränderung der CSBM-Frequenz von 2,23- 3,61 (berechnete MID= 1,64, Tabelle 4-5) sowie der SBM-Frequenz von 3,81-4,97 (berechnete MID= 3,09, Tabelle 4-5). Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevanten Unterschiede in der CSBM- und SBM-Frequenz im Vergleich zu Baseline nicht erreichen. Zusätzlich konnte eine signifikante Überlegenheit ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden. In Bezug auf die UBM-Frequenz erreicht sowohl eine Therapie mit Linaclotid plus ISB als auch Placebo plus ISB die MID von 2,58 im Vergleich zu Baseline. Daneben konnte ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB in den Phase-III-Studien nachgewiesen werden.

In Abbildung 22 sind exemplarisch für die Studie MCP-103-302 die wöchentliche Frequenz der SBM und CSBM dargestellt. Hier wird deutlich, dass die Wirkung von Linaclotid plus ISB sehr rasch eintritt und einer Therapie mit Placebo plus ISB signifikant überlegen ist. Dieser Effekt ist über die Dauer von 26 Wochen konstant.

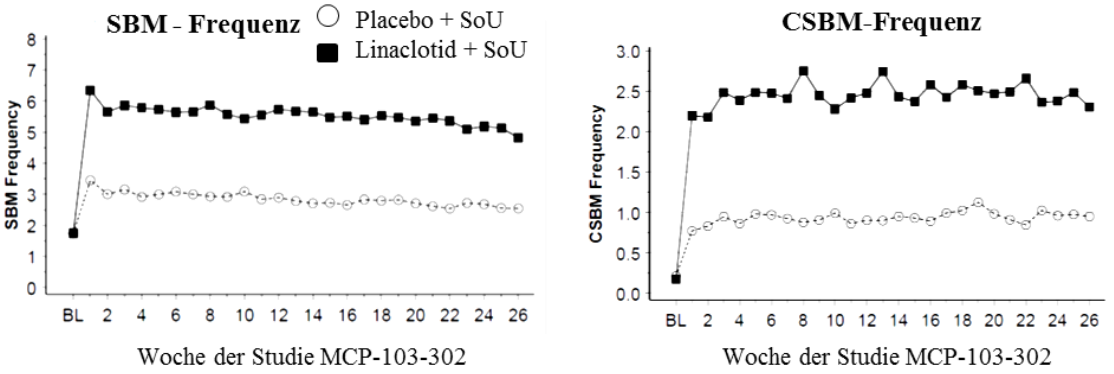



Abbildung 22: Darstellung der wöchentlichen SBM- und CSBM-Frequenz

Im Anschluss an die Behandlungsphase der Studie Lin-MD-31 wurde eine 4-wöchige randomisierte Austrittsphase/RW-Phase (randomized withdrawal) durchgeführt und Daten deskriptiv erhoben. Beispielhaft sind in Tabelle 4-29 die Ergebnisse der Responder für die CSBM-Freqeunz (CSBM/Woche) dargestellt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die CSBM-Frequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RW-Phase)

| **Lin-MD-31**<br><br>**Ergebnisse der Randomized Withdrawal Phase (4 Wochen):** | **Pbo + ISB**<br>**-**<br>**Lin + ISB**<br>**(N=333)** | **Lin + ISB**<br>**-**<br>**Pbo + ISB**<br>**(N=154)** | **Lin + ISB**<br>**-**<br>**Lin + ISB**<br>**(N=158)** |
|---|---|---|---|
| **Änderung vs. Baseline – CSBM/Woche** | | | |
| Ende der Behandlungsphase MW (SD) [n] | 0,94 (1,77) [333] | 2,41 (3,27) [154] | 2,45 (3,41) [158] |
| Ende der Studie MW (SD) [n] | 1,99 (2,77) [333] | 0,99 (1,75) [154] | 2,30 (2,92) [158] |
| „Ende der Behandlungsphase“ entspricht der Analyse bezüglich Woche 12 für die RW-Population; „Ende der Studie“ entspricht der Analyse bezügliche Woche 4 der RW-Phase für die RW-Population; N: RW-Population; RW: *Randomized Withdrawal*; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Analysen für die entsprechenden Zeitpunkte und Baseline; Pbo: Placebo; Lin: Linaclotid; ISB: Individuelle symptomorientierte Behandlung | | | |

Patienten, die während der Behandlungsphase mit Placebo plus ISB behandelt wurden, wurden in der RW-Phase mit Linaclotid plus ISB behandelt. Dies führte zu einer Erhöhung der CSBM-Frequenz im Vergleich zur CSBM-Frequenz am Ende der Behandlungsphase. Patienten, die sowohl während der Behandlungsphase als auch während der RW-Phase mit Linaclotid behandelt wurden, zeigten annähernd gleiche Effekte. Patienten, die während der Behandlungsphase mit Linaclotid behandelt wurden und schließlich zu einer Behandlung mit Placebo randomisiert wurden, zeigten eine deutliche Abnahme der CSBM-Frequenz. Ein

Rebound-Effekt aufgrund des Absetzens von Linaclotid war nicht festzustellen. Abbildung 6 verdeutlicht diese Beobachtungen.

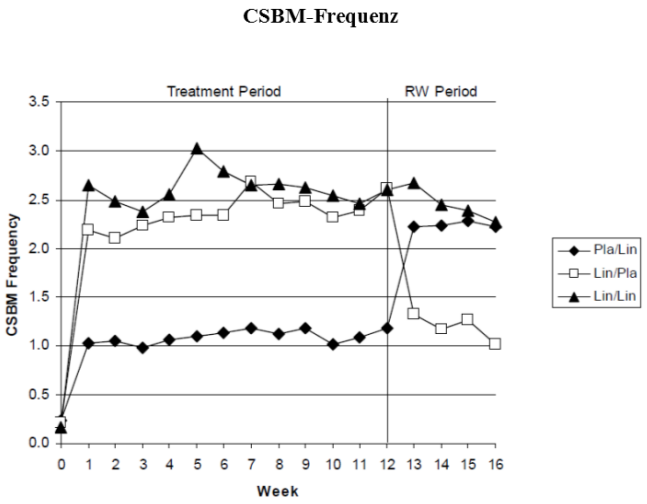



Abbildung 23: Ergebnisse der wöchentlichen Auswertungen der Behandlungsphase und RW-Phase (Lin-MD-31)

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

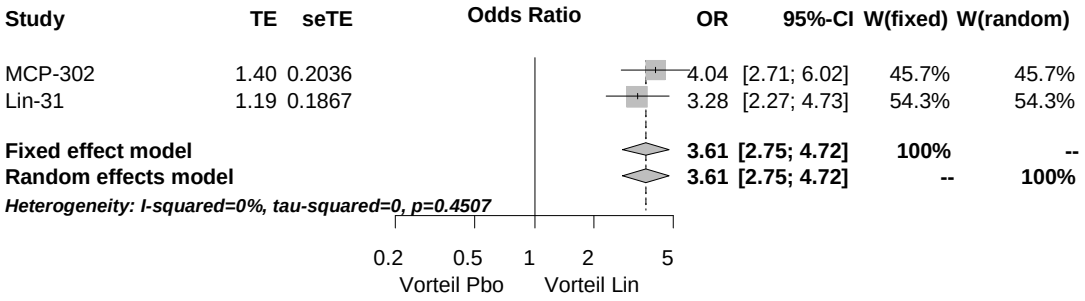



Abbildung 24: CSBM 3+1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

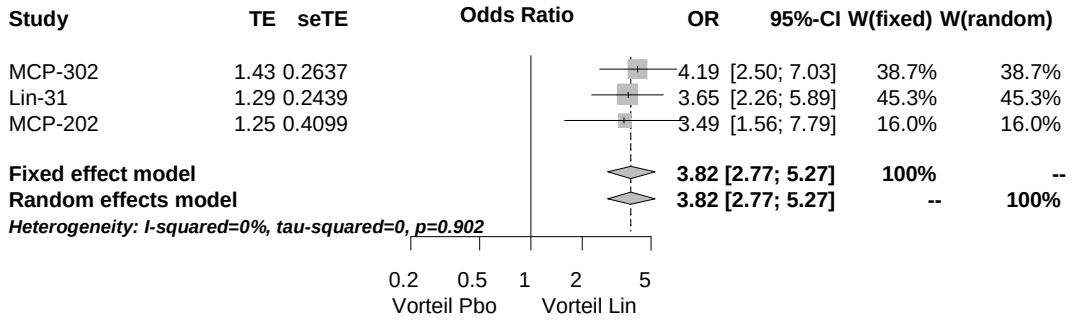



Abbildung 25: CSBM 3+1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

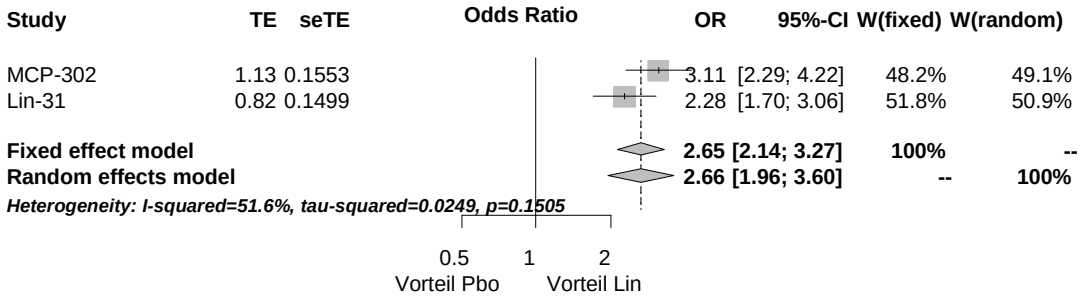



Abbildung 26: CSBM +1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

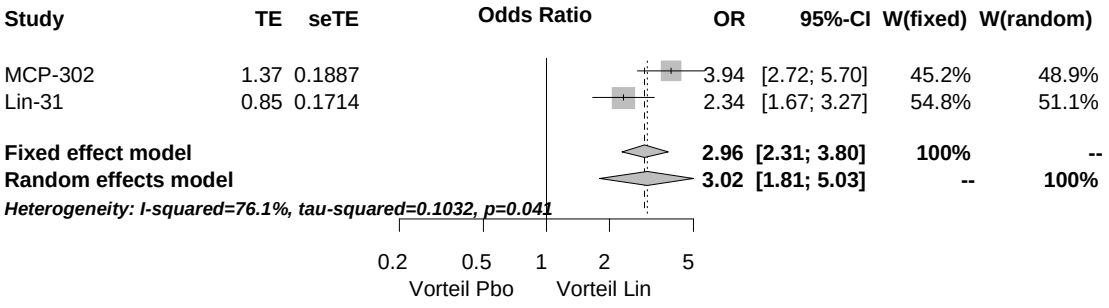



Abbildung 27: CSBM +1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

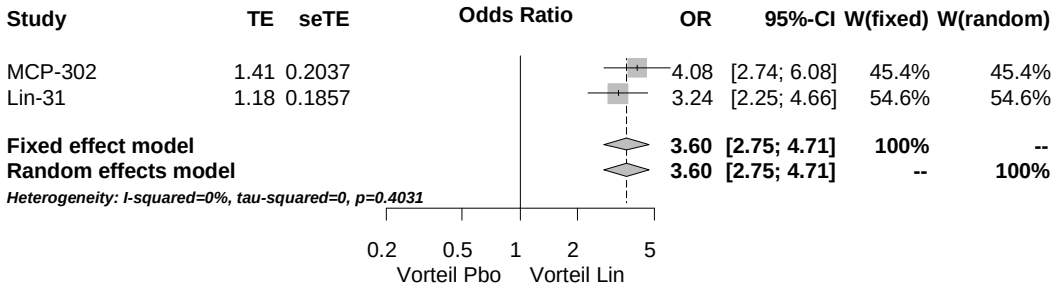



Abbildung 28: CSBM 3 (vollständige spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

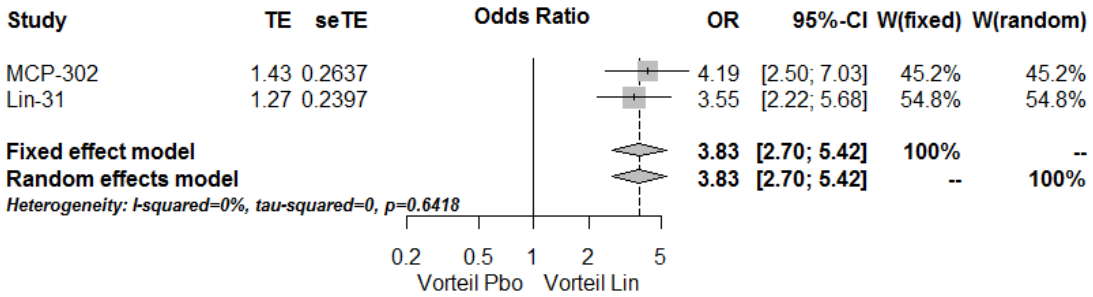



Abbildung 29: CSBM 3 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

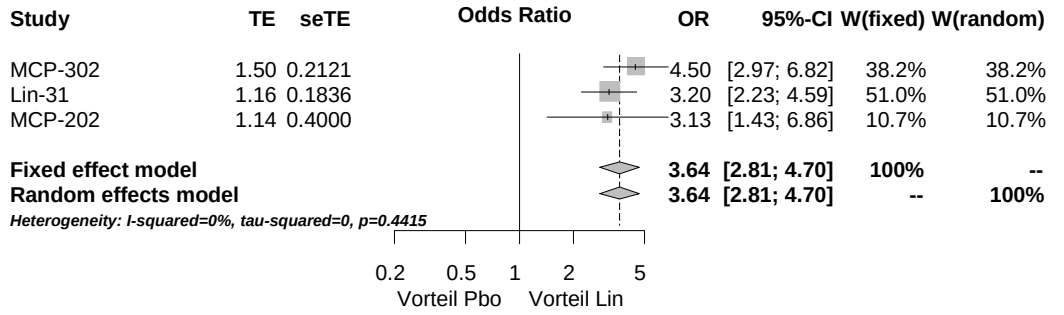



Abbildung 30: CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge) (24h nach erster Dosis); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

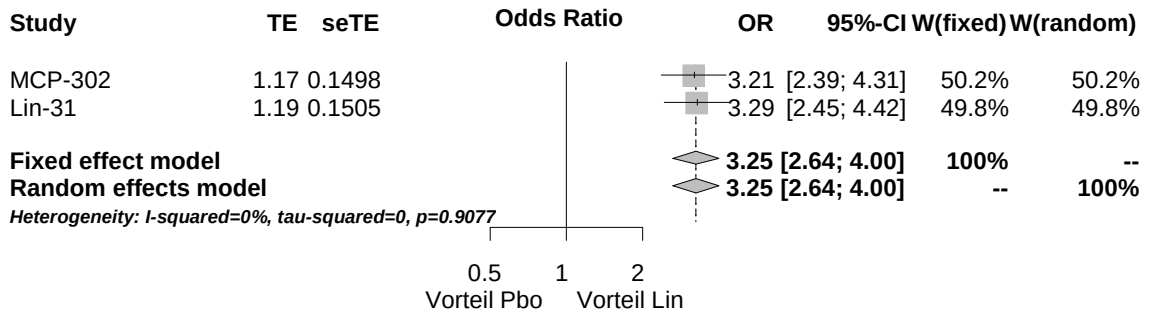



Abbildung 31: SBM +2 (spontane Stuhlgänge) (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

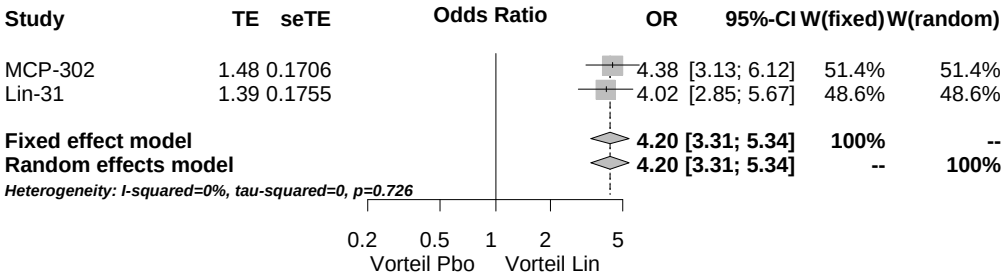



Abbildung 32: SBM +2 (spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

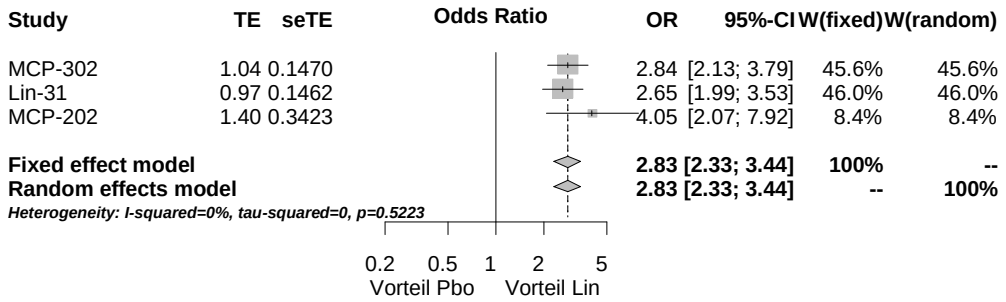



Abbildung 33: SBM (spontane Stuhlgänge) (24h nach erster Dosis); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 konnte in drei Metaanalysen wegen vergleichbarer Operationalisierung mit eingeschlossen werden: CSBM 3+1 (vollständige spontane Stuhlgänge) (9/12 Wochen - siehe Abbildung 25), CSBM (24h nach erster Dosis – siehe Abbildung 30) und SBM (24h nach erster Dosis - Abbildung 33).

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters „Stuhlgänge“ zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001). Bei der Bestimmung der Heterogenität zwischen den Studien MCP-103-302 und Lin-MD-31 wurde ein $p_Q$ Wert < 0,2 bei dem Zielparameter „CSBM +1 (vollständige spontane Stuhlgänge)“ sowohl für 6 aus 12 Wochen als auch für 9 aus 12 Wochen (siehe Abbildung 26 und Abbildung 27) gemessen. Allerdings wird die Homogenität der Studien aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte als akzeptabel eingestuft. Bei allen übrigen Analysen besteht eine gute Homogenität zwischen den Studien.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

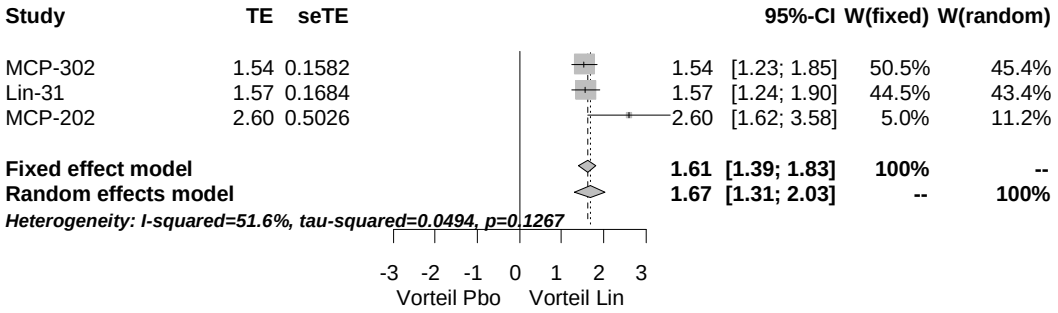



Abbildung 34: CSBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

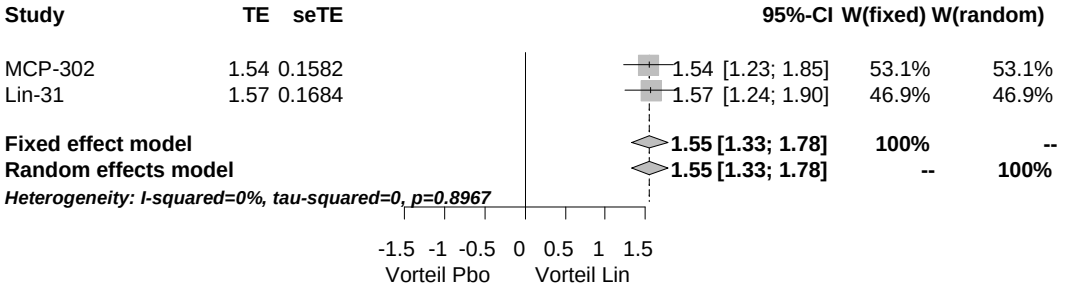



Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse für CSBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

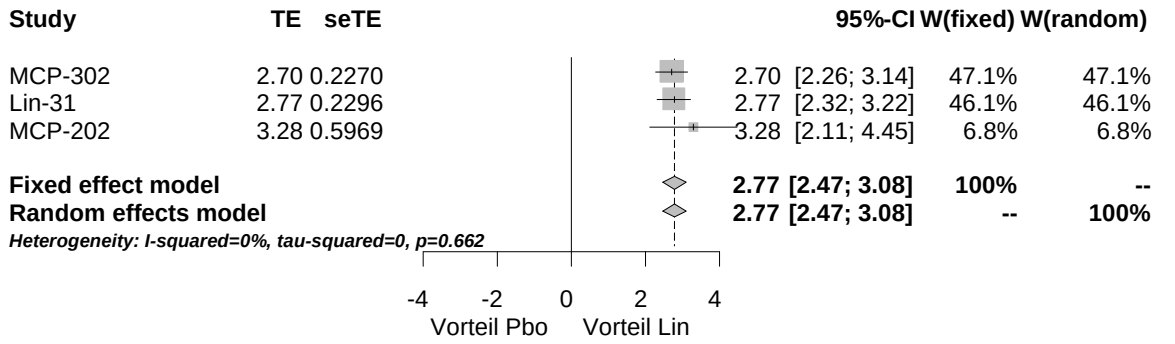



Abbildung 36: SBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

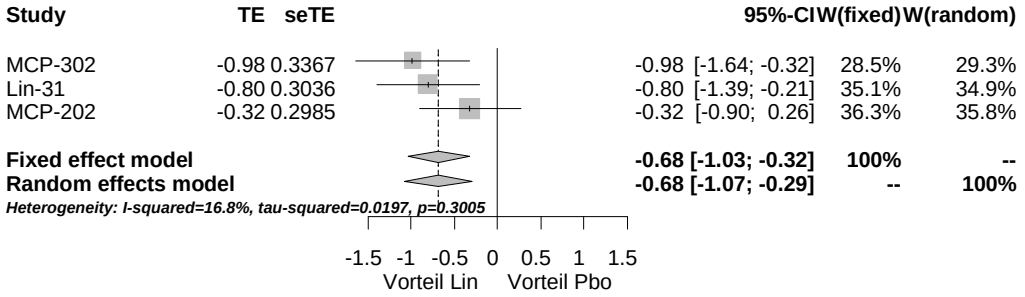



Abbildung 37: UBM/Woche (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,0002; p-Wert (Random effects model) = 0,0006

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben für den Zielparameter CSBM/Woche durchgeführt (Abbildung 34). Sowohl das Fixed effect model als auch das Random effects model zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB. Jedoch besteht zwischen den Studien unter Betrachtung des $p_Q$-Wertes keine gute Homogenität ($p_Q$=0,1267; $I^2$=51,6%). Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die Phase-II-Studie nicht in die Metaanalyse miteingeschlossen wurde (Abbildung 35). Diese Analyse ergab, dass die Phase-III-Studien eine gute Homogenität aufwiesen ($p_Q$=0,8967; $I^2$=0%). Die Phase-II-Studie ist für eine gute Homogenität nicht mit den Phase-III-Studien für den Zielparameter CSBM/Woche zusammenfassbar, jedoch kann aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte der 3 Studien die Homogenität als akzeptabel eingestuft werden.

Zusätzlich wurden Metaanalysen der Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 für die Zielparameter SBM/Woche (Abbildung 36) und UBM/Woche (Abbildung 37) durchgeführt. Sowohl das *Fixed effect model* (p-Wert < 0,0001 für SBM/Woche; p-Wert= 0,0002 für UBM/Woche) als auch das *Random effects model* (p-Wert < 0,0001 für SBM/Woche; p-Wert= 0,0006 für UBM/Woche) zeigten eine signifikante Überlegenheit einer

Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Therapie mit Placebo plus ISB bei guter Homogenität.

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

#### 4.3.1.3.1.4 Stuhlkonsistenz– 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 der Stuhlkonsistenz

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Patienten mussten täglich via IVRS-Anrufe die Stuhlkonsistenz anhand der 7-stufigen Bristol Stuhlformen Skala (BSFS) bestimmen:<br>1. Einzelne, feste Kügelchen (schwer auszuscheiden), 2. Wurstartig, klumpig, 3. Wurstartig mit rissiger Oberfläche, 4. Wurstartig mit glatter Oberfläche, 5. Einzelne weiche, glattrandige Klümpchen, leicht auszuscheiden, 6. Einzelne weiche Klümpchen mit unregelmäßigem Rand, 7. Flüssig, ohne feste Bestandteile.<br><u>Responder-Analysen:</u><br>Ein wöchentlicher Responder bezüglich Stuhlkonsistenz war ein Patient, der eine Verbesserung von mindestens 2 Punkten im Vergleich zu Baseline für die entsprechende Woche berichtete. Patienten, die keinen Stuhlkonsistenz-Baseline-Wert aufwiesen, wurden aus der Berechnung ausgeschlossen. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br><u>Änderung vs. Baseline-Analysen:</u><br>Für die Bestimmung der Stuhlkonsistenz wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten BSFS-Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |
| MCP-103-202 | Die Patienten mussten täglich via IVRS-Anrufe die Stuhlkonsistenz anhand der 7-stufigen BSFS (Bristol Stuhlformen Skala - Ordinalskala) bestimmen:<br>1. Einzelne, feste Kügelchen (schwer auszuscheiden), 2. Wurstartig, klumpig, 3. Wurstartig mit rissiger Oberfläche, 4. Wurstartig mit glatter Oberfläche, 5. Einzelne weiche, glattrandige Klümpchen, leicht auszuscheiden, 6. Einzelne weiche Klümpchen mit unregelmäßigem Rand, 7. Flüssig, ohne feste Bestandteile.<br><u>Änderung vs. Baseline-Analysen:</u><br>Für die Bestimmung der Stuhlkonsistenz wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten BSFS-Punktzahlen der mitgeteilten SBMs während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Wert der Vorbehandlungsphase gegenübergestellt. |

*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 Stuhlkonsistenz 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Stuhlkonsistenz" 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 die Responderrate - Stuhlkonsistenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate Stuhlkonsistenz** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **6/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 23 (6,7) | 140 (40,9) | 26 (7,5) | 151 (41,9) |
| Non-Responder n(%) | 321 (93,3) | 202 (59,1) | 322 (92,5) | 209 (58,1) |
| Differenz Lin – Pbo % | 34,2 | | 34,5 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 9,39 [5,83; 15,11] | | 9,23 [5,85; 14,57] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **9/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 7 (2,0) | 93 (27,2) | 12 (3,4) | 96 (26,7) |
| Non-Responder n(%) | 337 (98,0) | 249 (72,8) | 336 (96,6) | 264 (73,3) |
| Differenz Lin – Pbo % | 25,2 | | 23,2 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 17,58 [8,04; 38,43] | | 10,49 [5,61; 19,65] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **13/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 20 (5,8) | 120 (35,1) | | |
| Non-Responder n(%) | 324 (94,2) | 222 (64,9) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 29,3 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 8,69 [5,26; 14,37] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **20/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 2 (0,6) | 74 (21,6) | | |
| Non-Responder n(%) | 342 (99,4) | 268 (78,4) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 21,1 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 48,24 [11,70; 198,8] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; ITT: *intention to treat*; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population;

Die Summe aus Responder und Non-Responder ist kleiner als die ITT-Population, da nur Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die einen Baseline-Wert für die Stuhlkonsistenz aufwiesen.

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Responderraten zur Stuhlkonsistenz bestimmt. Ein wöchentlicher Responder bezüglich Stuhlkonsistenz war ein Patient, der eine Verbesserung von mindestens 2 Punkten im Vergleich zu Baseline auf der Bristol Stool Form Scale berichtete. Die Responderrate wurde in beiden Studien für 6/12 Wochen und 9/12 Wochen ermittelt. In der Studie MCP-103-302 erfolgte eine Analyse von 13/26 Wochen sowie 20/26 Wochen. Alle in Tabelle 4-32 dargestellten Ergebnisse zeigen eine hoch signifikante Überlegenheit (p-Wert <0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 8,69-48,24 (Studie MCP-103-302) und 9,23-10,49 (Studie Lin-MD-31).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Stuhlkonsistenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Stuhlkonsistenz** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **12 Wochen** | | | | | | |
| n | 332 | 338 | 338 | 355 | 83 | 82 |
| Baseline MW (SD) | 2,29 (0,96) | 2,38 (1,08) | 2,40 (1,03) | 2,26 (0,99) | 2,28 (0,88) | 2,41 (0,95) |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,98 (0,92) | 4,31 (1,30) | 3,09 (0,96) | 4,45 (1,24) | 2,90 (0,89) | 4,67 (1,18) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,61 (0,06) | 1,91 (0,06) | 0,66 (0,06) | 2,07 (0,06) | 0,56 (0,13) | 2,28 (0,13) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,31 [1,15; 1,47] | | 1,41 [1,25; 1,57] | | 1,72 [1,38; 2,06] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **26 Wochen** | | | | | | |
| n | 333 | 339 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 2,29 (0,96) | 2,39 (1,09) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 3,02 (0,92) | 4,29 (1,27) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,65 (0,06) | 1,88 (0,06) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,24 [1,08; 1,40] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Prozentualer Anteil der SBM mit BSFS-Index ≥ 3** | | | | | | |
| n | | | | | 83 | 82 |
| Baseline MW (SD) | | | | | 36,09 (33,42) | 40,98 (34,72) |
| 12 Wochen MW (SD) | | | | | 60,19 (31,19) | 85,32 (20,54) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | | | | | 21,71 (2,69) | 45,10 (2,69) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | | | | | 23,39 [16,27; 30,51] | |
| p-Wert | | | | | < 0,0001 | |

LSM, LSM-Differenz + KI und p-Wert wurden mittels ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N= ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n= Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen.

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden unterschiedliche Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter Stuhlkonsistenz durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine klinisch relevante Veränderung der beobachteten Stuhlkonsistenz von 1,88-2,28 Punkten (berechnete MID= 1,65) (siehe Tabelle 4-5). Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevanten Unterschiede der Stuhlkonsistenz zu Baseline nicht erreichen (0,56-0,66 Punkten). Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden.

In Abbildung 38 ist exemplarisch für die Studie MCP-103-302 die Auswertungen pro Woche der Stuhlkonsistenz dargestellt. Hier wird deutlich, dass die Wirkung von Linaclotid plus ISB sehr rasch eintritt und einer Therapie mit Placebo plus ISB signifikant überlegen ist. Dieser Effekt ist über die untersuchte Dauer annähernd konstant.

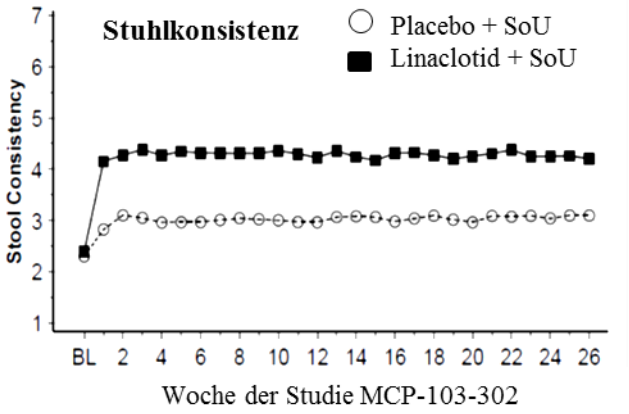



Abbildung 38: Wöchentliche Auswertung für die Stuhlkonsistenz

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

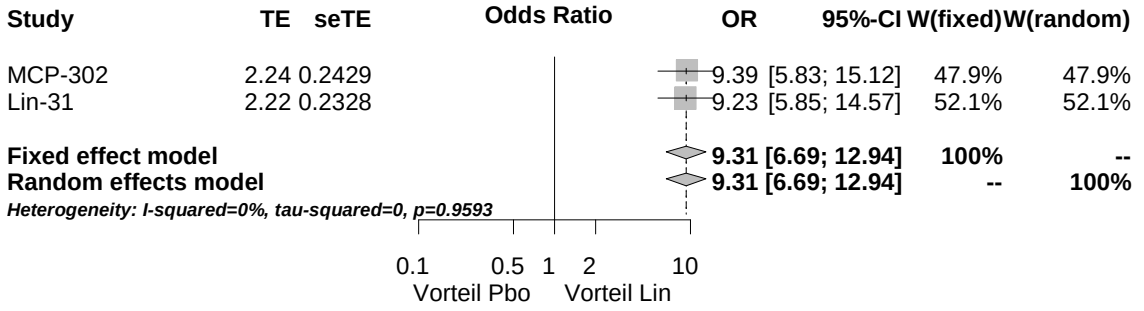



Abbildung 39: Stuhlkonsistenz (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

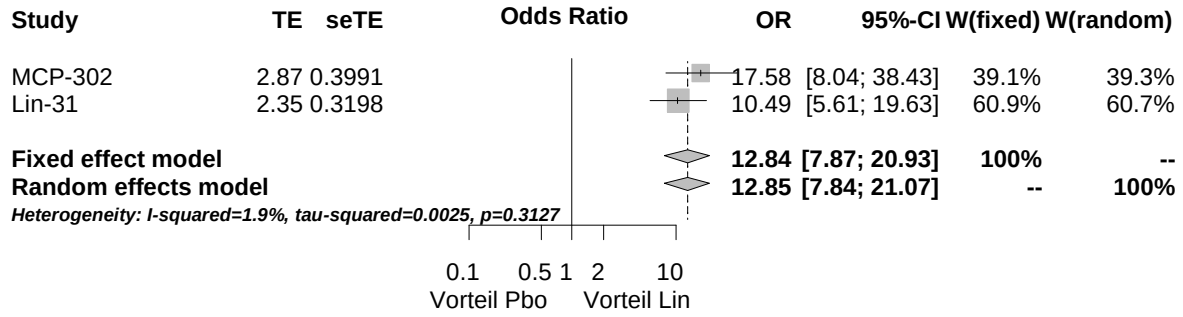



Abbildung 40: Stuhlkonsistenz (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung der Metaanalysen berücksichtigt, da hier keine Responderanalysen bezüglich dieses Zielparameters durchgeführt wurden.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters Stuhlkonsistenz zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das Fixed effect model als auch das Random effects model zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei bestehender, guter Homogenität.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

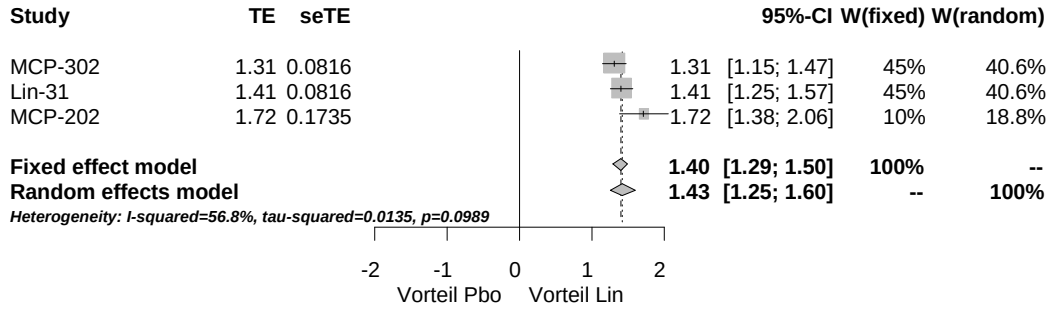



Abbildung 41: Stuhlkonsistenz (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

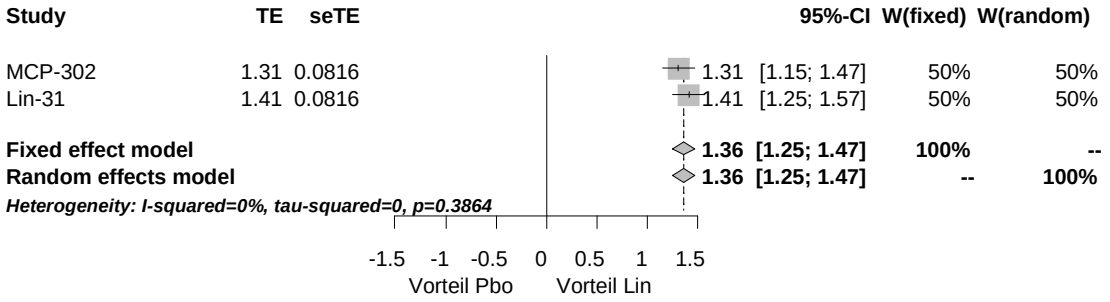



Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse für Stuhlkonsistenz (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben für den Zielparameter Stuhlkonsistenz durchgeführt (Abbildung 41). Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB. Es besteht zwischen den Studien, trotz des geringen $p_Q$-Wertes ($p_Q$=0,0989; $I^2$=56,8%), wegen der deutlichen gleichgerichteten Effekte eine akzeptable Homogenität. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die Phase-II-Studie nicht in die Metaanalyse miteingeschlossen wurde (Abbildung 42). Diese Analyse ergab, dass die Phase-III-Studien eine gute Homogenität aufwiesen ($p_Q$=0,3864; $I^2$=0%).

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

#### 4.3.1.3.1.5 Blähungen – 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 4-34: Operationalisierung der Schwere der Blähungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Patienten mussten täglich mittels IVRS-Anrufe die Schwere ihrer Blähungen innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer 11-stufigen numerischen Rangskala (*numeric rating scale* NRS - 0= keine Blähungen, 10= sehr schwere Blähungen) bewerten.<br>Responder-Analysen: Ein wöchentlicher Responder für Blähungen berichtete eine Verbesserung des NRS-Scores von mindestens 30 % versus Baseline innerhalb einer Woche. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung der Schwere der Blähungen wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |
| MCP-103-202 | Die Patienten mussten täglich mittels IVRS die Schwere ihrer Blähungen innerhalb der letzten 24 Stunden unter Verwendung einer 5-stufigen Ordinalskala einschätzen: 1= keine, 2= leichte, 3= mittelschwere, 4= schwere, 5= sehr schwere Blähungen<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung der Schwere der Blähungen wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |

*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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blähungen 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Responderrate - Schwere der Blähungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate: Blähungen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **6/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 96 (23,8) | 172 (42,9) | 118 (29,9) | 176 (43,5) |
| Non-Responder n(%) | 307 (76,2) | 229 (57,1) | 277 (70,1) | 229 (56,5) |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,1 | | 13,6 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,41 [1,78; 3,26] | | 1,81 [1,35; 2,43] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **9/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 51 (12,7) | 117 (29,2) | 71 (18,0) | 111 (27,4) |
| Non-Responder n(%) | 352 (87,3) | 284 (70,8) | 324 (82,0) | 294 (72,6) |
| Differenz Lin – Pbo % | 16,5 | | 9,4 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,87 [1,99; 4,14] | | 1,74 [1,24; 2,44] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0013 | |
| **13/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 101 (25,1) | 170 (42,4) | | |
| Non-Responder n(%) | 302 (74,9) | 231 (57,6) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 17,3 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,21 [1,64; 2,98] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **20/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 49 (12,2) | 111 (27,7) | | |
| Non-Responder n(%) | 354 (87,8) | 290 (72,3) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 15,5 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,79 [1,91; 4,00] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

p-Werte, Odds ratios (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Responderraten zu Blähungen bestimmt. Als Grenze wurde eine Abnahme der Blähungen um 30 %, gemessen mit der NRS, gewählt (vgl. 4.2.4). Die Responderrate wurde in beiden Studien für 6/12 Wochen und 9/12 Wochen ermittelt. In der Studie MCP-103-302 erfolgte zusätzlich eine Analyse von 13/26 Wochen sowie 20/26 Wochen. Alle in Tabelle 4-36 dargestellten Ergebnisse zeigen eine hoch signifikante Überlegenheit (p-Wert <0,0001 – 0,0013) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 2,21-2,87 (Studie MCP-103-302) und 1,74-1,81 (Studie Lin-MD-31).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Schwere der Blähungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Blähungen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **Durchschnitt über 12 Wochen** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 6,49 (1,82) | 6,65 (1,87) | 6.50 (1.89) | 6.71 (1.77) | 3,33 (0,72) | 3,32 (0,60) |
| 12 Wochen MW (SD) | 5,45 (2,14) | 4,68 (2,24) | 5.31 (2.28) | 4.62 (2.34) | 2,96 (0,93) | 2,45 (0,77) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,03 (0,10) | -1,91 (0,09) | -1,10 (0,10) | -1,94 (0,10) | -0,38 (0,08) | -0,88 (0,08) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,88 [-1,12; -0,64] | | -0,84 [-1,10; -0,59] | | -0,50 [-0,71; -0,28] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -15,17 %(2,06) | -25,98 % (2,06) | -16,48 % (1,94) | -28,01 % (1,92) | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -10,81 % [-16,05; -5,57] | | -11,53 % [-16,5; -6,57] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **Durchschnitt über 26 Wochen** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 6,49 (1,82) | 6,65 (1,87) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 5,28 (2,21) | 4,43 (2,3) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,19 (0,10) | -2,15 (0,10) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,96 [-1,22; -0,70] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -17,53 % (2,33) | -29,08 % (2,33) | | | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -11,55 % [-17,47; -5,63] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Baseline-NRS-Score ≥ 3 (Durchschnitt über 12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 395 | 393 | 389 | 399 | | |
| Baseline MW (SD) | 6,57 (1,75) | 6,75 (1,76) | 6,57 (1,81) | 6,78 (1,68) | | |
| 12 Wochen MW (SD) | 5,50 (2,13) | 4,75 (2,21) | 5,36 (2,24) | 4,67(2,32) | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -15,49 % (1,49) | -28,01 % (1,48) | -16,29 % (1,53) | -29,66 % (1,52) | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -12,52 % [-16,30; -8,74] | | -13,37 % [-17,29; -9,44] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |

| **Änderung versus Baseline Blähungen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **Baseline-NRS-Score ≥ 3 (Durchschnitt über 26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 395 | 393 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 6,57 (1,75) | 6,75 (1,76) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 5,33 (2,19) | 4,50 (2,27) | | | | |
| %-LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -17,75 % (1,60) | -31,50 % (1,59) | | | | |
| %-LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -13,75 % [-17,81; -9,69] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI und p-Wert wurden mittels ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N= ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Baselinewert und NRS-Wert während der Behandlungsphase

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden unterschiedliche Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter Blähungen durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten konnten in der Studie MCP-103-302 nach 26 Wochen die MID mit einer Änderung vs. Baseline von 2,15 Punkten erreichen (berrechnete MID 2,1, siehe Tabelle 4-5). Patienten der Phase-II-Studie, welche ihre Blähungen anhand einer 5-stufigen-Rangskala bewerten sollten, erreichten ebenfalls mit einer Änderung vs. Baseline von 0,88 Punkten die berechnete MID von 0,54. Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevanten Unterschiede der Blähungen im Vergleich zu Baseline nicht erreichen. Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten und -arten ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden.

In Abbildung 43 sind exemplarisch für die Studie MCP-103-302 die Auswertungen pro Woche der Blähungen dargestellt. Hier wird deutlich, dass die Wirkung von Linaclotid plus ISB sehr rasch eintritt und einer Therapie mit Placebo plus ISB signifikant überlegen ist. Weiterhin ist bei Linaclotid-behandelten Patienten eine stetig leichte Verbesserung sichtbar, der Effekt bei Placebo-behandelten Patienten ist dagegen nach 12 Wochen annähernd konstant.

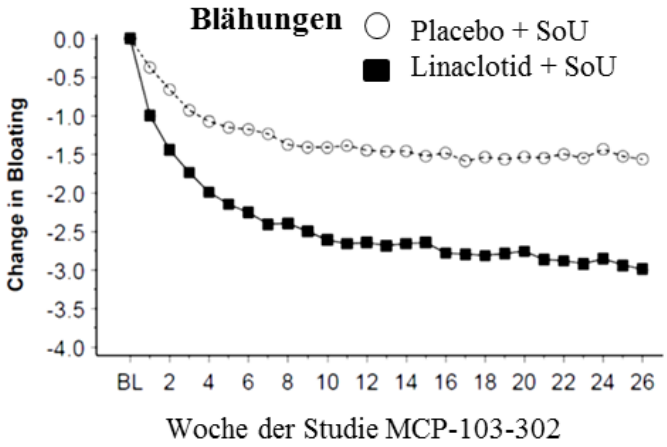



Abbildung 43: Wöchentliche Auswertung für Blähungen

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

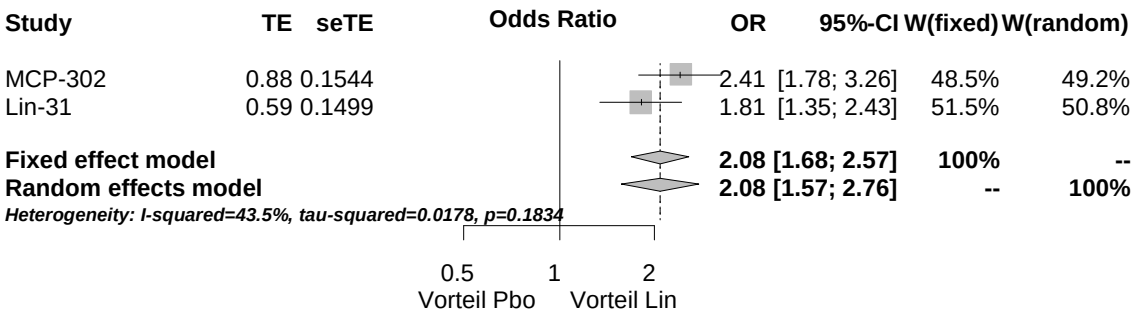



Abbildung 44: Blähungen (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

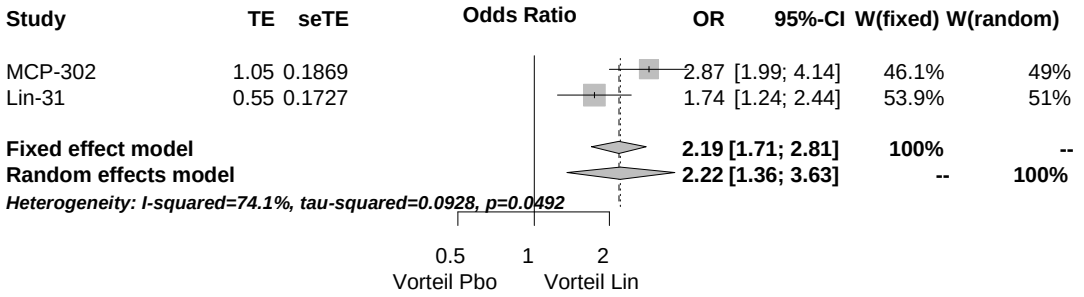



Abbildung 45: Blähungen (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0014

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 wie in 4.2.5.3 beschrieben für den Zielparameter Blähungen für 6/12 Wochen und 9/12 Wochen durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung der Metaanalysen berücksichtigt, da keine Responderanalysen bezüglich Blähungen durchgeführt wurden.

Alle durchgeführten Metaanalysen zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* (p-Wert < 0,0001) als auch das *Random effects model* (p-Wert < 0,0001 – 0,0014) zeigten eine signifikante Überlegenheit mit einem $p_Q$-Wert < 0,2. Aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann trotz des geringen $p_Q$-Werts von einer akzeptablen Homogenität ausgegangen werden.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

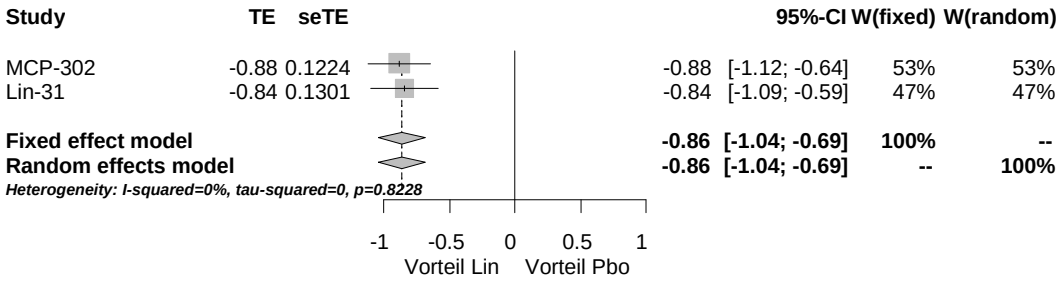



Abbildung 46: Blähungen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

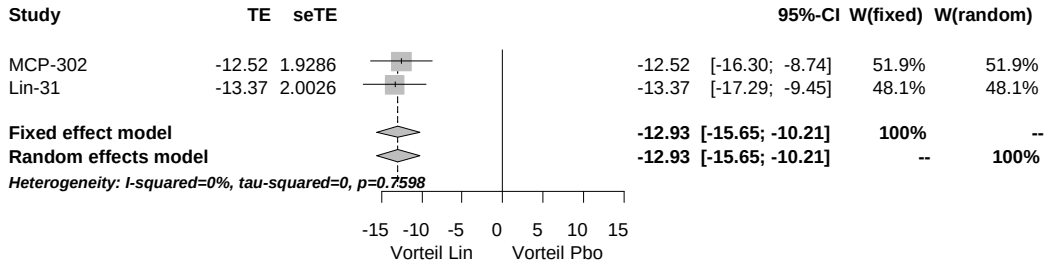



Abbildung 47: Blähungen Baseline-NRS-Score ≥ 3 (12 Wochen) p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302 sowie LIN-MD-31wie in 4.2.5.3 beschrieben für den Zielparameter Blähungen durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung der Metaanalysen berücksichtigt, da die Operationalisierung der Blähungen auf Basis unterschiedlicher Skalen (11-stufige numerische Ordinalskala bei Phase-III-Studien, 5-stufige Ordinalskala bei Phase-II-Studie) erfolgte. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB. Es konnte eine gute Homogenität zwischen den Studien festgestellt werden.

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

#### 4.3.1.3.1.6 Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM) (APC) – 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 4-38: Operationalisierung der abdominellen Schmerzen und vollständige spontanen Stuhlgängen (APC )

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | APC (Abdominal pain and complete spontaneous bowel movement) beschreibt einen kombinierten Zielparameter aus abdominellen Schmerzen- und CSBM Responder.<br>1. Abdominelle Schmerzen: Die Patienten mussten täglich mittels IVRS-Anrufe die Schwere ihrer abdominellen Schmerzen (in schlimmster Form) beurteilen. Diese Bewertung wurde mit Hilfe einer 11-stufigen-numerischen Rangskala für abdominelle Schmerzen (*numeric rating scale* NRS – 0= keine Schmerzen, 10= sehr starke Schmerzen) vollzogen. Folgende Frage sollte der Patient täglich beantworten:<br>„Wie würden Sie Ihre abdominellen Schmerzen in den letzten 24 Stunden in schlimmster Form beschreiben?“<br>Ein wöchentlicher Responder für abdominelle Schmerzen berichtet eine Verbesserung von mindestens 30 % des NRS-Scores versus Baseline innerhalb einer Woche.<br>2. CSBM: Der Patient musste täglich mittels IVRS die Verwendung von Laxantien sowie die Art [SBM (spontane Stuhlgänge) oder CSBM (vollständige spontane Stuhlgänge)] und Frequenz der Stuhlgänge berichten. Ein SBM beschreibt einen Stuhlgang, der ohne die Einnahme von Abführmittel (oral, Zäpfchen, Einläufe) am Tag des Stuhlgangs oder am Tag zuvor erfolgt. Ein CSBM ist ein SBM, der mit dem Gefühl der kompletten Stuhlentleerung einhergeht. Folgende Fragen wurden täglich beantwortet:<br>• Tag der Einnahme von Bedarfsmedikation (Abführmittel):<br>Haben Sie seit gestern ein Abführmittel angewendet? Ja/Nein (1= Bisacodyl, oral, 2= Bisacodyl Zäpfchen, 3= anderes Abführmittel, Zäpfchen oder Einläufe)<br>War die Verwendung der Bedarfsmedikation heute oder gestern?<br>• Tag des BM<br>Wie viele Stuhlgänge hatten Sie seit dem gestrigen Anruf?<br>War dieser Stuhlgang heute oder gestern?<br>• Ist der Stuhlgang ein CSBM, assoziiert mit kompletter Stuhlentleerung<br>Haben Sie das Gefühl der kompletten Darmentleerung?<br>Ein CSBM-Responder berichtet das Auftreten von Stuhlgängen mit dem Gefühl von kompletter Entleerung ohne Bedarfsmedikation.<br>Responder-Analysen:<br>APC 3+1: Der Patient ist sowohl Responder für Abdominelle Schmerzen (4.3.1.3.1.1) als auch für CSBM 3+1 (4.3.1.3.1.3).<br>APC +1: Der Patient ist sowohl Responder für Abdominelle Schmerzen (4.3.1.3.1.1) als auch für CSBM +1 (4.3.1.3.1.3).<br>Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |

*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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (APC) 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)(APC)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Responderrate – Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (APC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate APC** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **APC 3+1-Abdominelle Schmerzen- und CSBM 3+1[21]-Responder (6/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 25 (6,2) | 90 (22,4) | 39 (9,9) | 93 (23,0) |
| Non-Responder n (%) | 378 (93,8) | 311 (77,6) | 356 (90,1) | 312 (77,0) |
| Differenz Lin – Pbo % | 16,2 | | 13,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,43 [2,76; 7,11] | | 2,76 [1,84; 4,15] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **APC 3+1 (9/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 12 (3,0) | 51 (12,7) | 20 (5,1) | 49 (12,1) |
| Non-Responder n (%) | 391 (97,0) | 350 (87,3) | 375 (94,9) | 356 (87,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 9,7 | | 7 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,65 [2,44; 8,84] | | 2,60 [1,51; 4,47] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0004 | |
| **APC 3+1 (13/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 27 (6,7) | 84 (20,9) | | |
| Non-Responder n (%) | 376 (93,3) | 317 (79,1) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,2 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,71 [2,34; 5,88] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **APC 3+1 (20/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 10 (2,5) | 48 (12,0) | | |
| Non-Responder n (%) | 393 (97,5) | 353 (88,0) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 9,5 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 5,27 [2,63; 10,56] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **APC +1-Abdominelle Schmerzen - und CSBM +1[22]-Responder (6/12 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 56 (13,9) | 135 (33,7) | 83 (21,0) | 136 (33,6) |
| Non-Responder n(%) | 347 (86,1) | 266 (66,3) | 312 (79,0) | 269 (66,4) |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,8 | | 12,6 | |

| **Responderrate APC** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,16 [2,22; 4,49] | | 1,93 [1,40; 2,66] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **APC + 1 (9/12 Wochen)**. | | | | |
| Responder n (%) | 22 (5,5) | 91 (22,7) | 42 (10,6) | 72 (17,8) |
| Non-Responder n(%) | 381 (94,5) | 310 (77,3) | 353 (89,4) | 333 (82,2) |
| Differenz Lin – Pbo % | 17,2 | | 7,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 5,13 [3,13; 8,39] | | 1,83 [1,21; 2,76] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0037 | |
| **APC + 1 (13/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 53 (13,2) | 130 (32,4) | | |
| Non-Responder n(%) | 350 (86,8) | 271 (67,6) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,3 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,15 [2,21; 4,5] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **APC + 1 (20/26 Wochen)** | | | | |
| Responder n (%) | 24 (6,0) | 80 (20,0) | | |
| Non-Responder n(%) | 379 (94,0) | 321 (80,0) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,0 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,88 [2,40; 6,25] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

Odds Ratio (OR), 95% KI und p-Wert wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode berechnet.
KI: Konfidenzintervall; ITT: *intention to treat*; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer bestimmten Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; APC: Abdominelle Schmerzen- und CSBM-Responder

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Responderraten zu abdominellen Schmerzen und vollständige spontanten Stuhlgängen (APC) erhoben. Als Grenze wurde eine Abnahme der Schmerzen um 30 %, gemessen mit der NRS, gewählt. Diese Grenze wird als klinisch relevant angesehen (vgl. 4.2.4). In Bezug auf die Stuhlgänge mussten die Patienten sich immer um mindestens einen Stuhlgang versus Baseline verbessern, bei den APC 3+1-Responder sollten Sie zusätzlich von mindestens 3 vollständigen spontanen Stuhlgängen pro Woche berichten. Die Responderrate der APC-Responder wurde in beiden Studien für 6/12 sowie 9/12 Wochen und in der Studie MCP-103-302 für 13/26 und 20/26 Wochen berechnet. Alle in Tabelle 4-40 dargestellten Ergebnisse zeigen eine hoch signifikante Überlegenheit (für Studie MCP-103-302: p-Wert <0,0001; für Studie Lin-MD-31: p-Wert <0,0001 - 0,0037) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 3,15-5,27 (Studien MCP-103-302) und 1,83-2,76 (Studie Lin-MD-31).

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

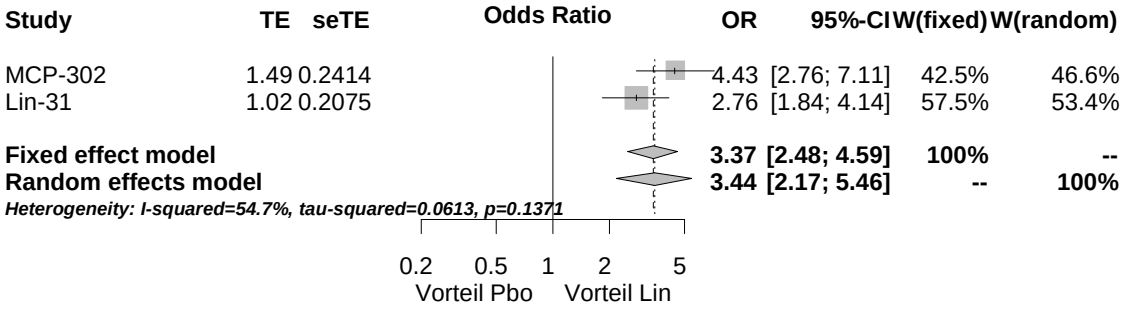



Abbildung 48: APC 3+1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

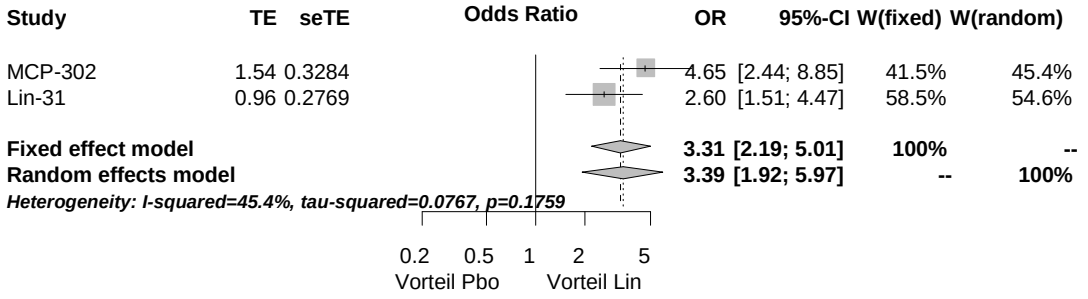



Abbildung 49: APC 3+1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) < 0,0001

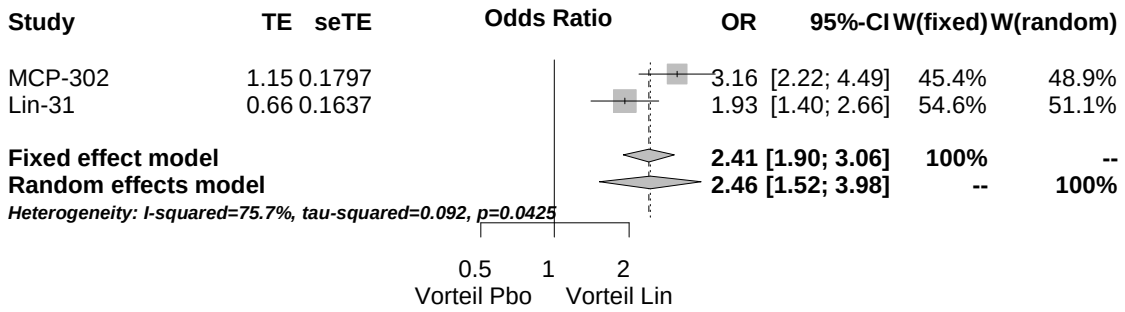



Abbildung 50: APC +1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) = 0,0003

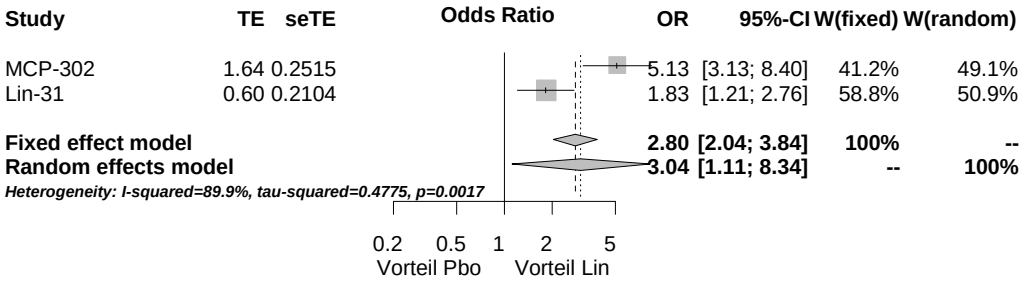



Abbildung 51: APC +1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effect model) = 0,0312

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters APC 3+1 [Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)] zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001). Das Gleiche gilt für den Zielparameter APC + 1, wobei hier die Signifikanz der *Random effect model* bei p=0,0003 für 6/12 Wochen und p=0,0312 für 9/12 Wochen liegt. Allerdings wurden $p_Q$-Werte < 0,2 berechnet. Dies kann durch die höher ausgeprägten Effekte während der Studie MCP-103-302 begründet sein. Aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann eine akzeptable Homogenität angenommen werden.

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

#### 4.3.1.3.1.7 Schwere der RDS-Symptome – 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 4-41: Operationalisierung der Schwere der RDS-Symptome

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Patienten mussten wöchentlich die Schwere ihrer RDS-Symptome der letzten 7 Tage mittels einer 5-stufigen-Ordinal-Skala bewerten (Score 1= keine, 2= leichte, 3= mittelschwere, 4= schwere, 5= sehr schwere RDS-Symptome).<br>Responder-Analysen: Ein wöchentlicher Responder für die Schwere der RDS-Symptome berichtet eine Verbesserung von mindestens einem Punkt versus Baseline innerhalb einer Woche. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung der Schwere der RDS-Symptome wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |
| MCP-103-202 | Patienten mussten wöchentlich die Schwere ihrer RDS-Symptome der letzten 7 Tage mittels einer 5-stufigen-Ordinal-Skala bewerten (Score 1= keine, 2= leichte, 3= mittelschwere, 4= schwere, 5= sehr schwere RDS-Symptome).<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung der Schwere der RDS-Symptome wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt.<br>Bemerkung: Aufgrund eines Fehlers im IVRS-System wurden nicht alle Patienten bezüglich dieses Zielparameters befragt. |

*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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der RDS-Symptome 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere der RDS-Symptome" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Responderrate - Schwere der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate Schwere der RDS- Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **6/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 144 (35,7) | 222 (55,4) | 148 (37,5) | 228 (56,3) |
| Non-Responder n(%) | 259 (64,3) | 179 (44,6) | 247 (62,5) | 177 (43,7) |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,6 | | 18,8 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,23 [1,68; 2,96] | | 2,15 [1,62; 2,86] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **9/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 96 (23,8) | 176 (43,9) | 96 (24,3) | 166 (41,0) |
| Non-Responder n(%) | 307 (76,2) | 225 (56,1) | 299 (75,7) | 239 (59,0) |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,1 | | 16,7 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,50 [1,83; 3,38] | | 2,18 [1,60; 2,95] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **13/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 128 (31,8) | 213 (53,1) | | |
| Non-Responder n(%) | 275 (68,2) | 188 (46,9) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 21,4 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,43 [1,82; 3,24] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **20/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 73 (18,1) | 152 (37,9) | | |
| Non-Responder n(%) | 330 (81,9) | 249 (62,1) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,8 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,74 [1,98; 3,78] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Responderraten zu der Schwere der RDS-Symptome berechnet. Um ein Responder für diesen Zielparameter zu sein, musste sich der Patient um einen Punkt auf der 7-stufigen Skala verbessern. Die Analysen wurde in beiden Studien für 6/12 sowie 9/12 Wochen und in der Studie MCP-103-302 für 13/26 und 20/26 Wochen berechnet. Alle in Tabelle 4-44 dargestellten Ergebnisse zeigen eine hoch signifikante Überlegenheit (p-Wert <0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 2,23-2,74 (Studie MCP-103-302) und 2,15-2,18 (Studie Lin-MD-31).

Tabelle 4-44: Ergebnisse von Änderung versus Baseline - Schwere der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Schwere der RDS-Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N= 84)** |
| **Durchschnitt über 12 Wochen** | | | | | | |
| n | 394 | 393 | 389 | 395 | 55[a] | 51[a] |
| Baseline MW (SD) | 3,70 (0,66) | 3,72 (0,64) | 3,66 (0,62) | 3,74 (0,63) | 3,6 (0,69) | 3,56 (0,53) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,14 (0,74) | 2,77 (0,80) | 3,09 (0,73) | 2,67 (0,75) | 3,03 (0,76) | 2,35 (0,67) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,55 (0,04) | -0,93 (0,04) | -0,55 (0,04) | -1,00 (0,04) | -0,56 (0,10) | -1,08 (0,10) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,38 [-0,49; -0,28] | | -0.45 [-0.55,-0.36] | | -0,51 [-0,78; -0,24] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0002 | |
| **Durchschnitt über 26 Wochen** | | | | | | |
| n | 394 | 393 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 3,70 (0,66) | 3,72 (0,64) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 3,12 (0,76) | 2,71 (0,81) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,56 (80,04) | -0,99 (0,04) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,42 [-0,53; -0,32] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen.

[a] Aufgrund eines Fehlers im IVRS-System wurden nicht alle Patienten bezüglich dieses Zielparameters befragt.

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter Schwere der RDS-Symptome durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine klinisch relevante Veränderung der Schwere der RDS-Symptome von 0,93-1,08 Punkten (berechnete MID= 0,81; siehe Tabelle 4-5). Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome nicht erreichen. Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten ein signifikant überlegener Effekt (p < 0,0001) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen 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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

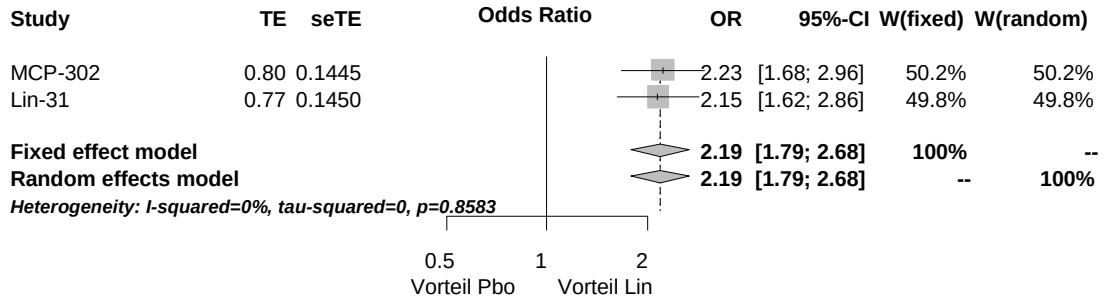



Abbildung 52: Schwere der RDS-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

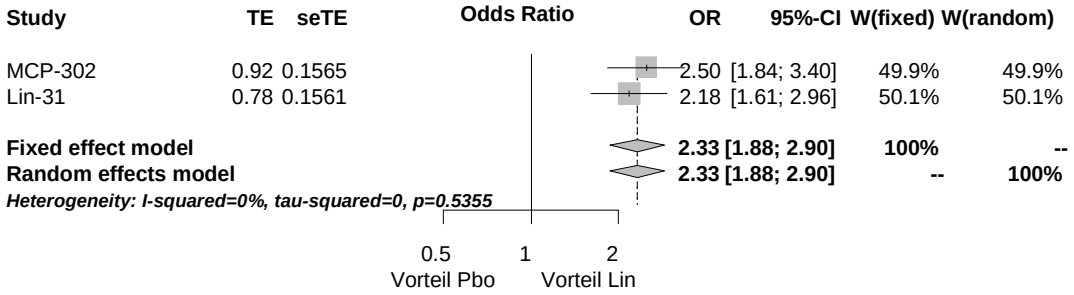



Abbildung 53: Schwere der RDS-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung

der Metaanalysen berücksichtigt, da hier keine Responderanalysen bezüglich dieses Zielparameters durchgeführt wurden.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters Schwere der RDS-Symptome zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das Fixed effect model als auch das Random effects model zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei bestehender, guter Homogenität.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

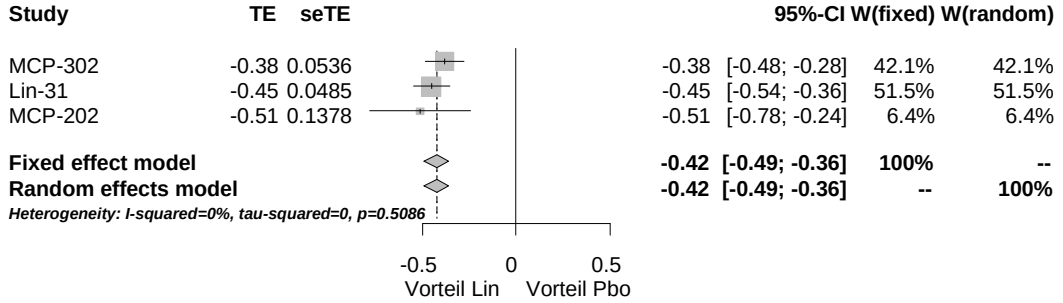



Abbildung 54: Schwere der RDS-Symptome (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben durchgeführt. Die durchgeführten Metaanalysen zeigen, dass die Behandlung mit Linaclotid plus ISB signifikant einer Behandlung mit der zVT überlegen ist (p-Wert < 0,0001). Zwischen den 3 Studien besteht keine Heterogenität ($p_Q$ =0,5086; $I^2$= 0 %)

### 4.3.1.3.1.8 Schwere der Obstipation-Symptome – 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 der Schwere der Obstipation

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Patienten mussten wöchentlich die Schwere ihrer Obstipation-Symptome der letzten 7 Tage mittels einer 5-stufigen-Ordinal-Skala bewerten (Score 1= keine, 2= leichte, 3= mittelschwere, 4= schwere, 5= sehr schwere Obstipation-Symptome).<br>Responder-Analysen: Ein wöchentlicher Responder für die Schwere der Obstipation Symptome berichtet eine Verbesserung von mindestens einem Punkt versus Baseline innerhalb einer Woche. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung der Schwere der Obstipation-Symptome wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |
| MCP-103-202 | Patienten mussten wöchentlich die Schwere ihrer Obstipation-Symptome der letzten 7 Tage mittels einer 5-stufigen-Ordinal-Skala bewerten (Score 1= keine, 2= leichte, 3= mittelschwere, 4= schwere, 5= sehr schwere Obstipation-Symptome).<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung der Schwere der Obstipation-Symptome wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |

*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 Schwere der Obstipation 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere der Obstipations-Symptome" 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 die Responderrate - Schwere der Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate Schwere der Obstipation** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **6/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 159 (39,5) | 244 (60,8) | 168 (42,5) | 241 (59,5) |
| Non-Responder n(%) | 244 (60,5) | 157 (39,2) | 227 (57,5) | 164 (40,5) |
| Differenz Lin – Pbo % | 21,4 | | 17,0 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,38 [1,79; 3,15] | | 1,99 [1,50; 2,64] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **9/12 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 96 (23,8) | 199 (49,6) | 100 (25,3) | 189 (46,7) |
| Non-Responder n(%) | 307 (76,2) | 202 (50,4) | 295 (74,7) | 216 (53,3) |
| Differenz Lin – Pbo % | 25,8 | | 21,4 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,11 [2,31; 4,20] | | 2,59 [1,92; 3,50] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **13/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 139 (34,5) | 221 (55,1) | | |
| Non-Responder n(%) | 264 (65,5) | 180 (44,9) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,6 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,32 [1,75; 3,09] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| **20/26 Wochen** | | | | |
| Responder n (%) | 84 (20,8) | 176 (43,9) | | |
| Non-Responder n(%) | 319 (79,2) | 225 (56,1) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 23 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,94 [2,16; 4,01] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Responderraten zu der Schwere der Obstipation-Symptome erhoben. Um ein Responder für diesen Zielparameter zu sein, musste sich der Patient um einen Punkt auf der 7-stufigen Skala verbessern. Die Analysen wurde in beiden Studien für 6/12 sowie 9/12 Wochen und in der Studie MCP-103-302 für 13/26 und 20/26 Wochen berechnet. Alle in Tabelle 4-47 dargestellten Ergebnisse zeigen eine signifikante Überlegenheit (p-Wert <0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit OR-Spannen von 2,32-3,11 (Studie MCP-103-302) und 1,99-2,59 (Studie Lin-MD-31).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Schwere der Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Schwere der Obstipation- Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N= 85)** | **Lin + ISB (N= 84)** |
| **Durchschnitt über 12 Wochen** | | | | | | |
| n | 394 | 393 | 389 | 395 | 82 | 81 |
| Baseline MW (SD) | 3,79 (0,64) | 3,83 (0,61) | 3,73 (0,64) | 3,82 (0,64) | 3,56 (0,72) | 3,47 (0,70) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,20 (0,78) | 2,64 (0,89) | 3,13 (0,76) | 2,56 (0,85) | 2,95 (0,84) | 2,15 (0,77) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,59 (0,04) | -1,16 (0,04) | -0,57 (0,04) | -1,18 (0,04) | -0,65 (0,10) | -1,42 (0,10) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,57 [-0,68; -0,46] | | -0,61 [-0,71;-0,50] | | -0,77 [-1,03; -0,52] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **Durchschnitt über 26 Wochen** | | | | | | |
| n | 394 | 393 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 3,79 (0,64) | 3,83 (0,61) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 3,18 (0,79) | 2,60 (0,88) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,61 (0,04) | -1,20 (0,04) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,59 [-0,70; -0,48] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Baseline-Score und Score während der Behandlungsphase

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter Schwere der Obstipation-Symptome durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine klinisch relevante Veränderung der Schwere der RDS-Symptome von 1,16-1,42 Punkten (berechnete MID= 0,89; siehe Tabelle 4-5). Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome nicht erreichen. Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten ein signifikant überlegener Effekt (p < 0,0001) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen 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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

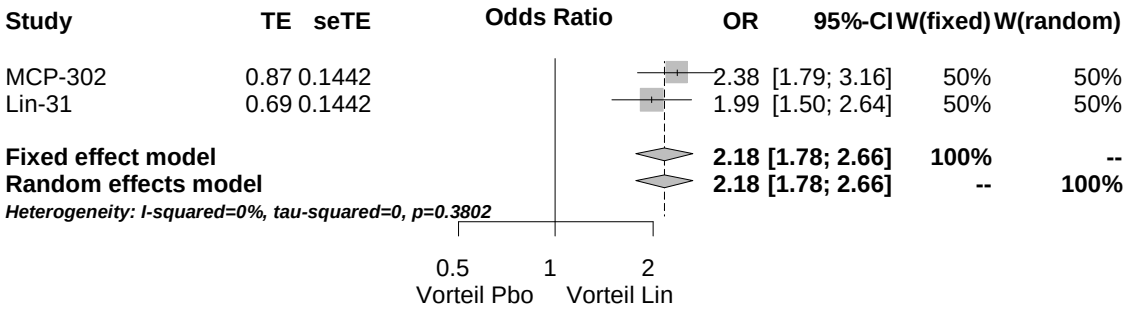



Abbildung 55: Schwere der Obstipation-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

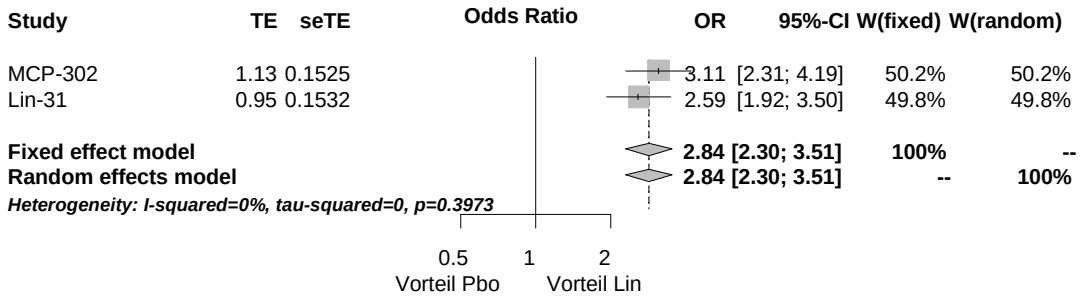



Abbildung 56: Schwere der Obstipation-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Berechnung

der Metaanalysen berücksichtigt, da hier keine Responderanalysen bezüglich dieses Zielparameters durchgeführt wurden.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters Schwere der Obstipation-Symptome zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das Fixed effect model als auch das Random effects model zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei bestehender, guter Homogenität.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

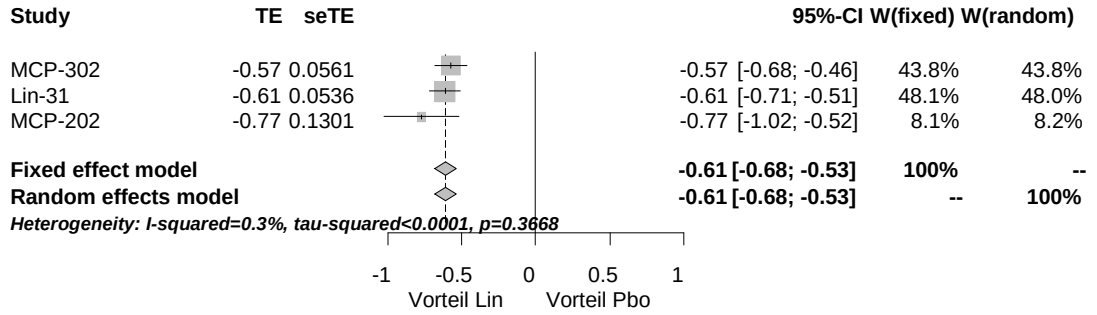



Abbildung 57: Schwere der Obstipation-Symptome (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben durchgeführt. Die durchgeführten Metaanalysen zeigen, dass die Behandlung mit Linaclotid plus ISB signifikant einer Behandlung mit der zVT überlegen ist (p-Wert < 0,0001). Zwischen den 3 Studien besteht keine Heterogenität ($p_Q$ =0,3668; $I^2$= 0,3 %)

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

#### 4.3.1.3.1.9 Abdominelle Krämpfe – 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 4-49: Operationalisierung von abdominellen Krämpfen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Der Patient musste täglich mittels IVRS die Schwere seiner abdominellen Krämpfe innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer 11-stufigen numerischen Rangskala (*numeric rating scale* NRS – 0= keine Krämpfe, 10= sehr starke Krämpfe) bewerten.<br><u>Änderung vs. Baseline-Analysen:</u><br>Für die Bestimmung der abdominellen Krämpfe wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 |

*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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Krämpfe 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abdominelle Krämpfe" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Änderung versus Baseline – Abdominelle Krämpfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Abdominelle Krämpfe** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **Durchschnitt über 12 Wochen** | | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,18 (1,97) | 5,43 (1,90) | 5,36 (1,94) | 5,40 (1,88) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,08 (2,15) | 3,55 (2,13) | 4,12 (2,26) | 3,54 (2,10) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,06 (0,09) | -1,77 (0,09) | -1,14 (0,09) | -1,74 (0,09) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,71 [-0,95; -0,48] | | -0,61 [-0,84; -0,37] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **Durchschnitt über 26 Wochen** | | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,18 (1,97) | 5,43 (1,90) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 3,94 (2,18) | 3,31 (2,15) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,21 (0,10) | -2,00 (0,10) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,80 [-1,05; -0,55] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter abdominelle Krämpfe durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verbesserung der abdominellen Krämpfe von 1,74-2,00 Punkten, gemessen auf einer 11-stufigen NRS. Patienten mit der Vergleichstherapie zeigten nur eine Veränderung von 1,06-1,21 Punkten im Vergleich zu Baseline. Bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten konnte ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen 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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

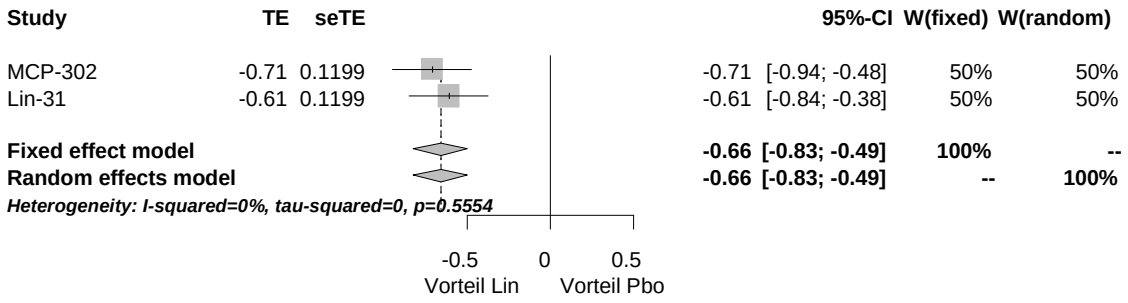



Abbildung 58: Abdominelle Krämpfe (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 für den Zielparameter abdominelle Krämpfe (12 Wochen), wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Diese Analyse zeigt einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei bestehender, guter Homogenität ($p_Q$= 0,5956; $I^2$= 0%).

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

### 4.3.1.3.1.10 Völlegefühl – 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 4-52: Operationalisierung von Völlegefühl

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| MCP-103-302 | Der Patient musste täglich mittels IVRS sein Völlegefühl innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer 11-stufigen numerischen Rangskala (*numeric rating scale* NRS – 0= kein Völlegefühl, 10= sehr starkes Völlegefühl) bewerten.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen:<br>Für die Bestimmung des Völlegefühls wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 |

*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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Völlegefühl 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - Völlegefühl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Völlegefühl** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| Durchschnitt über 12 Wochen | | | | |
| Baseline MW (SD) | 6,51 (1,82) | 6,70 (1,78) | 6,50 (1,77) | 6,82 (1,72) |
| 12 Wochen MW (SD) | 5,43 (2,13) | 4,62 (2,22) | 5,28 (2,24) | 4,65 (2,33) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,07 (0,10) | -2,02 (0,10) | -1,13 (0,10) | -2,01 (0,10) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,95 [-1,19; -0,71] | | -0,88 [-1,13; -0,62] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Durchschnitt über 26 Wochen | | | | |
| Baseline MW (SD) | 6,51 (1,82) | 6,70 (1,78) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 5,28 (2,18) | 4,37 (2,28) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,23 (0,10) | -2,26 (0,10) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -1,03 [-1,29; -0,77] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter Völlegefühl durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verbesserung des Völlegefühls von 2,01-2,26 Punkten, gemessen auf einer 11-stufigen NRS. Patienten mit der Vergleichstherapie zeigten nur eine Veränderung von 1,07-1,23 Punkten im Vergleich zu Baseline. Bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten konnte ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen 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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

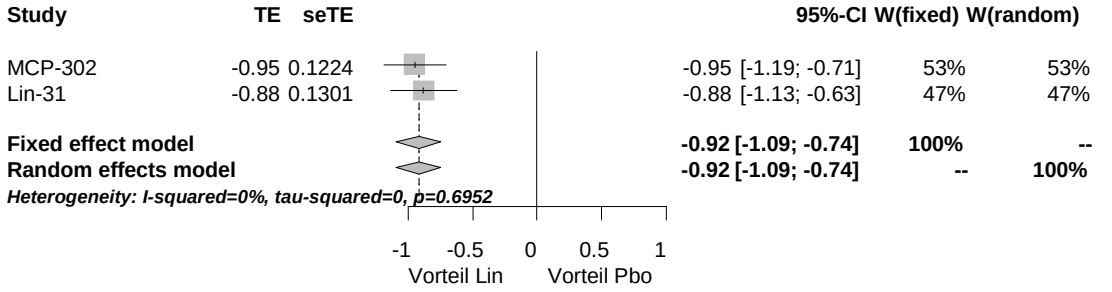



Abbildung 59: Völlegefühl (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 für den Zielparameter Völlegefühl (12 Wochen), wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Diese Analyse zeigt einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei bestehender, guter Homogenität ($p_Q$= 0,6952; $I^2$= 0%).

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

### 4.3.1.3.1.11 Grad der Verbesserung der RDS-Symptome – 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 4-55: Operationalisierung von Grad der Verbesserung der RDS-Symptome

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Der Patient musste wöchentlich mittels IVRS den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome anhand einer 7-stufigen-Ordinalskala (1=vollständig entlastet, 2=deutlich entlastet, 3=etwas erleichtert, 4=unverändert, 5=etwas schlechter, 6=deutlich schlechter, 7=schlimmer, als ich mir vorstellen kann) bewerten.<br>Responder-Analysen: Die Studie wurde sowohl in den USA als auch in Europa für die Zulassung von Linaclotid herangezogen. Bezüglich des Zielparameters „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ unterschieden sich die Definitionen wie folgt:<br>EU: Ein Responder ist ein Patient, der die Verbesserung der RDS-Symptome mit einem Wert von ≤ 2 (6 von 12 Wochen bzw. 13 von 26 Wochen) beschreibt.<br>EU-Langzeit Responder: Patienten, welche die EU-Responder-Kriterien für 6 von 12 bzw. 13 von 26 Behandlungswochen erfüllten und die einen Response in mindesten 2 der letzten 4 Behandlungswochen zeigten.<br>US: Ein Responder ist ein Patient, der die Verbesserung der RDS-Symptome mit einem Wert von ≤ 2 (6 von 12 Wochen bzw. 13 von 26 Wochen) oder ≤ 3 (während der gesamten Behandlungsphase, also 12 von 12 Wochen bzw. 26 von 26 Wochen) beschreibt.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung des Grades der Verbesserung der RDS-Symptome wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302, ohne 26 Wochen<br>RW-Analysen:<br>Analysen aus der RW-Phase werden deskriptiv dargestellt. Bei diesen Analysen handelt es sich um wöchentliche Responderauswertungen. |
| MCP-103-202 | Der Patient musste wöchentlich mittels IVRS den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome anhand einer 7-stufigen-Ordinalskala (1=vollständig entlastet, 2=deutlich entlastet, 3=etwas erleichtert, 4=unverändert, 5=etwas schlechter, 6=deutlich schlechter, 7=schlimmer, als ich mir vorstellen kann) bewerten.<br>Responder-Analysen: Ein Responder ist ein Patient, der die Verbesserung der RDS-Symptome mit einem Wert von ≤ 2 (6 von 12 Wochen) oder ≤ 3 (während der gesamten Behandlungsphase, also 12 von 12 Wochen) beschreibt.<br>Änderung vs. Baseline-Analysen: Für die Bestimmung des Grades der Verbesserung der RDS-Symptome wurde der Durchschnitt der tatsächlich berichteten Punktzahlen während der angegebenen Behandlungsdauer herangezogen und dem entsprechenden Baseline-Wert gegenübergestellt. |

*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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Grad der Verbesserung der RDS-Symptome 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Responderrate - Grad der Verbesserung der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **US (12 Wochen)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 85 (21,1) | 182 (45,4) | 96 (24,3) | 167 (41,2) | 25 (29,4) | 49 (58,3) |
| Non-Responder n (%) | 318 (78,9) | 219 (54,6) | 299 (75,7) | 238 (58,8) | 60 (70,6) | 35 (41,7) |
| Differenz Lin – Pbo % | 24,3 | | 16,9 | | 28,9 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,09 [2,27; 4,21] | | 2,20 [1,62; 2,99] | | 3,30 [1,74; 6,26] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0001 | |
| **US (26 Wochen)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 71 (17,6) | 152 (37,9) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 332 (82,4) | 249 (62,1) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,3 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,83 [2,04; 3,92] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **EU (6/12 Wochen)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 67 (16,63) | 158 (39,4) | 73 (18,5) | 150 (37,0) | | |
| Non-Responder n (%) | 336 (83,37) | 243 (60,6) | 322 (81,5) | 255 (63,0) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 22,77 | | 18,6 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,26 [2,34; 4,53] | | 2,61 [1,89; 3,62] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **EU (12 Wochen) – Langzeit-Responder[25]** | | | | | | |
| Responder n (%) | 63 (15,63) | 147 (36,66) | 72 (18,23) | 137 (33,83) | | |
| Non-Responder n (%) | 340 (84,37) | 254 (63,34) | 323 (81,77) | 268 (66,17) | | |

[25] Langzeit Responder: Patienten, welche die Responder-Kriterien für 6 von 12 bzw. 13 von 26 Behandlungswochen erfüllten (siehe Tabelle 4-55) und die einen Response in mindesten 2 der letzten 4 Behandlungswochen zeigten.

| **Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| Differenz Lin – Pbo % | 21,03 | | 15,60 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,12 [2,23;4,38] | | 2,30 [1,66; 3,20] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **EU (13/26 Wochen)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 68 (16,87) | 149 (37,16) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 335 (83,13) | 252 (62,84) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,29 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,90 [2,09; 4,04] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **EU (26 Wochen) – Langzeit-Responder**[25] | | | | | | |
| Responder n (%) | 57 (14,14) | 133 (33,17) | | | | |
| Non-Responder n (%) | 346 (85,86) | 268 (66,83) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 19,03 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,00 [2,12; 4,25] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202 wurden Responderraten zum Grad der Verbesserung der RDS-Symptome bestimmt. Es gab unterschiedliche Definitionen für diesen Zielparameter, weil die Studien sowohl für die US-Zulassung als auch für die EU-Zulassung verwendet wurden. Für die europäische Zulassung war der Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ein co-primärer Endpunkt (vgl. 4.2.4). Eine Auswertung dieses Endpunkts nach Definition der EU wurde nur in den Phase-III-Studien durchgeführt. Die Responderrate für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome war in allen untersuchten Studien in Linaclotid plus ISB-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo plus ISB deutlich erhöht. Ebenfalls konnte eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid festgestellt werden (p-Wert < 0,0001). Zusätzlich wurden im Rahmen der Phase-III-Studien Langzeit-Responder bestimmt, um die hohe Wirksamkeit von Linaclotid zu bestätigen. Diese Analysen zeigten ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Grad der Verbesserung der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Grad der Verbesserung der RDS-Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **Durchschnitt über 12 Wochen** | | | | | | |
| n | 394 | 393 | 389 | 395 | 82 | 81 |
| Baseline MW (SD) | 4,14 (0,66) | 4,19 (0,66) | 4,13 (0,49) | 4,16 (0,61) | 4,22 (0,70) | 4,28 (0,68) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,51 (0,89) | 2,87 (0,94) | 3,39 (0,86) | 2,82 (0,89) | 3,38 (0,99) | 2,54 (0,93) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,63 (0,05) | -1,29 (0,05) | -0,69 (0,05) | -1,27 (0,05) | -0,81 (0,11) | -1,66 (0,11) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,66 [-0,78; -0,53] | | -0,58 [-0,70; -0,46] | | -0,85 [-1,13; -0,57] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **Durchschnitt über 26 Wochen** | | | | | | |
| n | 394 | 393 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 4,14 (0,66) | 4,19 (0,66) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 3,48 (0,93) | 2,80 (0,96) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,67 (0,05) | -1,36 (0,05) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,69 [-0,82; -0,56] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Baseline-Score und Score während der Behandlungsphase

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden unterschiedliche Änderung versus Baseline-Analysen in Bezug auf den Zielparameter Grad der Verbesserung der RDS-Symptome durchgeführt. Linaclotid-behandelte Patienten zeigen im Vergleich zu Baseline eine in den meisten Fällen klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome von 1,27-1,66 Punkten (berechnete MID= 1,3). Patienten mit der Vergleichstherapie konnten diese klinisch relevanten Unterschiede im Vergleich zu Baseline nicht erreichen (0,63-0,81). Zusätzlich konnte bei allen beschriebenen Erhebungszeitpunkten ein signifikant überlegener Effekt ($p < 0,0001$) der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden.

Im Anschluss an die Behandlungsphase der Studie Lin-MD-31 wurde eine 4-wöchige randomisierte Austrittsphase/RW-Phase (randomized withdrawal) durchgeführt und Daten

deskriptiv erhoben. In Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse des co-primären Zielparameters der EU „Responderrate für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RW-Phase)

| **Lin-MD-31**<br><br>**Ergebnisse der Randomized Withdrawal Phase (4 Wochen):** | **Pbo + ISB**<br>**-**<br>**Lin + ISB**<br>**(N=333)** | **Lin + ISB**<br>**-**<br>**Pbo + ISB**<br>**(N=154)** | **Lin + ISB**<br>**-**<br>**Lin + ISB**<br>**(N=158)** |
|---|---|---|---|
| **Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Co-primärer Zielparameter, EU)** | | | |
| Ende der Behandlungsphase n(%) | 76 (22,8) | 62 (40,3) | 62 (39,2) |
| Ende der Studie n(%) | 49 (14,7) | 12 (7,8) | 23 (14,6) |
| Woche 15, eine Woche vor Ende der Studie n (%) | 129 (38,7) | 48 (31,2) | 78 (49,4) |
| „Ende der Behandlungsphase“ entspricht der Analyse bezüglich Woche 12 für die RW-Population; „Ende der Studie“ entspricht der Analyse bezügliche Woche 4 der RW-Phase für die RW-Population; N: RW-Population; RW: *Randomized Withdrawal*; n: Anzahl der Responder ITT: *intention to treat*; Pbo: Placebo; Lin: Linaclotid; ISB: Individuelle symptomorientierte Behandlung | | | |

Am Ende der Studie kam es zu einem Abfall der Responderraten bei allen unterschiedlichen Patientengruppen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein Großteil der Patienten die Studie mit dem abschließenden Arztbesuch vor dem eigentlichen letzten IVRS-Anruf beendeten. Dies fällt bei diesem Zielparameter besonders in Gewicht, da es sich um eine wöchentliche Erhebung handelt. Dieser Abfall ist in Abbildung 60 besonders deutlich zu erkennen. Aus diesem Grund wurde neben den Responderraten für das Ende der Behandlungsphase (Woche 12) und Ende der Studie (Woche 16) die Responderrate für Woche 15 dargestellt. Für die weitere Beschreibung wird diese Responderrate von Woche 15 mit Woche 12 verglichen.

Patienten, die während der Behandlungsphase mit Placebo plus ISB behandelt wurden, wurden in der RW-Phase mit Linaclotid plus ISB behandelt. Dies führte zu einer Verbesserung des Grades der RDS-Symptome im Vergleich zum Ende der eigentlichen Behandlungsphase. Patienten, die sowohl während der Behandlungsphase als auch während der RW-Phase mit Linaclotid behandelt wurden, zeigten sogar eine leichte Erhöhung der Responderrate. Patienten, die während der Behandlungsphase mit Linaclotid behandelt wurden und schließlich zu einer Behandlung mit Placebo randomisiert wurden, zeigten eine Abnahme der Responderrate und damit eine Verschlechterung der RDS-Symptomatik. Ein Rebound-Effekt aufgrund des Absetzens von Linaclotid war nicht festzustellen.

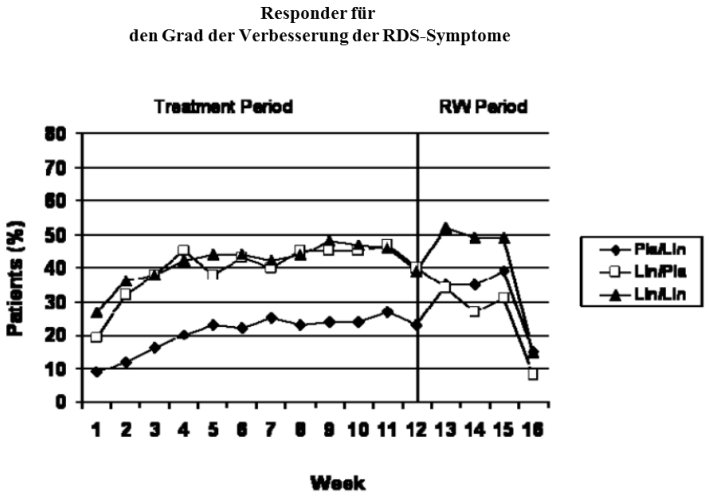



Abbildung 60: Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (RW-Phase) – ITT-Population

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

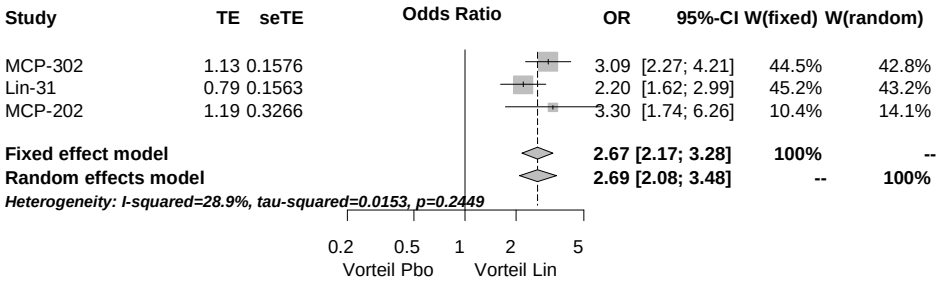



Abbildung 61: Grad der Verbesserung der RDS-Symptome [US] (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001 ; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

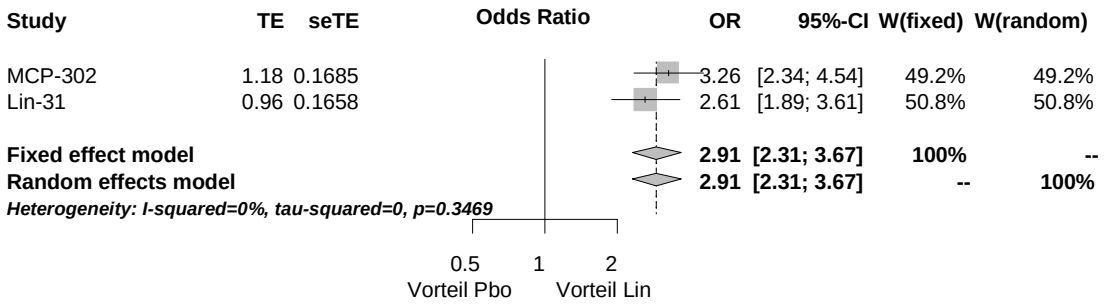



Abbildung 62: Grad der Verbesserung der RDS-Symptome [EU] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

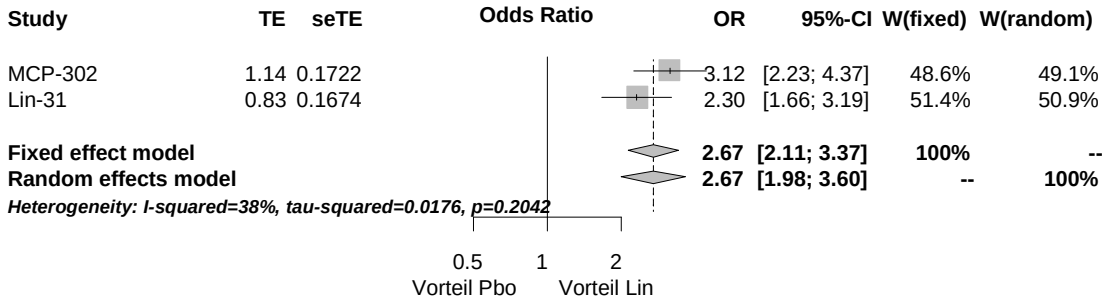



Abbildung 63: Langzeitresponder-Grad der Verbesserung der RDS-Symptome [EU] (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nur in der Berechnung der Metaanalyse der Responderrate nach Definition der US berücksichtigt.

Alle durchgeführten Metaanalysen zu Responderraten des Zielparameters mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang zeigen, dass eine signifikante Überlegenheit für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht (p-Wert < 0,0001). Zwischen den Studien besteht eine gute Homogenität.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

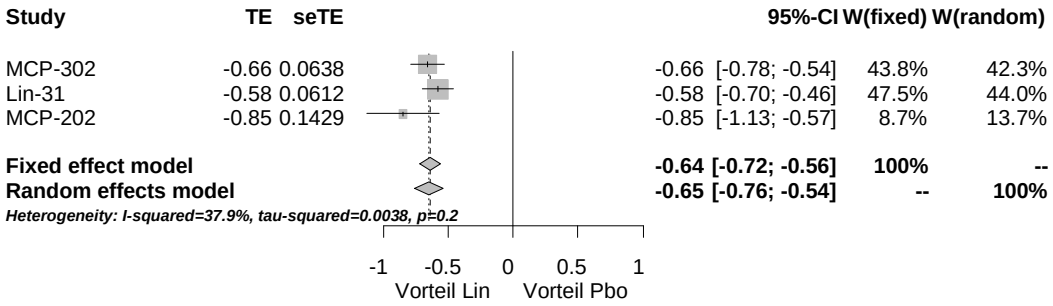



Abbildung 64: Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben durchgeführt. Die durchgeführte Metaanalyse zeigt, dass die Behandlung mit Linaclotid plus ISB signifikant einer Behandlung mit der zVT überlegen ist (p-Wert < 0,0001). Zwischen den 3 Studien besteht keine Heterogenität ($p_Q$ =0,2; $I^2$= 37,9 %)

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

### 4.3.1.3.1.12 Monatlicher RDS-O-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 4-60: Operationalisierung des monatlichen RDS-O-Responders

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Ein monatlicher RDS-O Responder (12 Wochen) erfüllt für mindestens 2 der 3 Monate der Behandlungsphase (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12) folgende Kriterien:<br>1. US-Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Tabelle 4-55): Patient, der die Verbesserung der RDS-Symptome wie folgt beschreibt:<br>• mit einem Wert von ≤ 3 („etwas erleichtert“, „deutlich entlastet“ oder „vollständig entlastet“) für den gesamten Monat oder<br>• mit einem Wert von ≤ 2 („deutlich entlastet“ oder „vollständig entlastet“) für mindestens 2 Wochen in einem Monat<br>2. Der Patient gibt in Bezug auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome keinen Score ≥ 6 („deutlich schlechter“ oder „schlimmer, als ich mir vorstellen kann“) auf der in Tabelle 4-55 beschriebenen 7-stufigen Skala an.<br>3. Der Patient berichtet keinen erhöhten Gebrauch von Bedarfsmedikation (berechnet mittels % der Tage des Gebrauchs der Bedarfsmedikation, Tabelle 4-66) versus Baseline im Monat.<br>4. Es wird kein Studienabbruch des Patienten wegen ungenügender therapeutischer Wirksamkeit berichtet. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 |

*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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den monatlichen RDS-O-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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Monatlicher RDS-O-Responder" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-62: Ergebnisse für monatlicher RDS-O-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Monatlicher RDS-O-Responder** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **12 Wochen (2/3 Monaten)** | | | | |
| Responder n (%) | 99 (24,6) | 203 (50,6) | 110 (27,8) | 190 (46,9) |
| Non-Responder n(%) | 304 (75,4) | 198 (49,4) | 285 (72,2) | 215 (53,1) |
| Differenz Lin – Pbo % | 26,1 | | 19,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,11 [2,31; 4,20] | | 2,32 [1,72; 3,12] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den RCT MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurden Auswertungen bezüglich monatlicher RDS-O-Responder durchgeführt. Dieser Responder umfasst eine Kombination der Zielparameter „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome" sowie „Gebrauch von Bedarfsmedikation". Die in Tabelle 4-60 dargestellten Kriterien mussten für 2 von 3 Monaten erfüllt sein. Das Ergebnis der Responderanalyse zeigt eine hoch signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB mit einer OR von 3,11 (Studie MCP-103-302) und 2,32 (Studie Lin-MD-31).

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

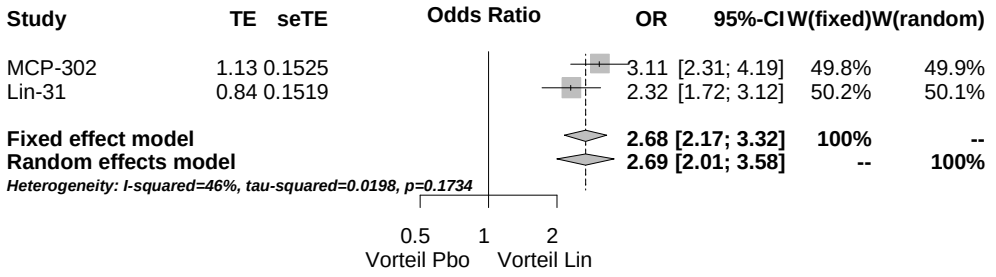



Abbildung 65: Monatlicher RDS-O-Responder [EU] (2/3 Monaten); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Diese zeigt, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001). Es wurde allerdings ein $p_Q$-Wert < 0,2 berechnet, der nicht für eine gute Homogenität spricht. Dies kann durch die höher ausgeprägten Effekte während der Studie MCP-103-302 begründet sein. Wegen der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann eine akzeptable Homogenität angenommen werden.

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

#### 4.3.1.3.1.13 Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome– 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 4-63: Operationalisierung des ausreichenden Rückgangs der RDS-Symptome

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Patienten müssen wöchentlich mittels IVRS-Anrufe anhand einer 2-Punkte-Skala den ausreichenden Rückgang der RDS-Symptome bewerten. Folgende Frage wird beantwortet: „Zusammenfassend, hatten Sie in den vergangenen 7 Tagen einen ausreichenden Rückgang Ihrer RDS-Symptome?“<br>1= Ja; 2= Nein<br>Die Patienten waren Responder, wenn sie die Frage mit “Ja” beantworteten. Ein 6/12 Wochen-Responder erfüllte die Kriterien für 6 von 12 Wochen, ein 9/12 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 9 von 12 Wochen, ein 13/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 13 von 26 Wochen und ein 20/26 Wochen Responder erfüllte die Kriterien für 20 von 26 Wochen. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 13/26 Wochen Responder und 20/26 Wochen Responder. |
| MCP-103-202 | Die Patienten müssen wöchentlich mittels IVRS-Anrufe anhand einer 2-Punkte-Skala den ausreichenden Rückgang der RDS-Symptome bewerten. Folgende Frage wird beantwortet: „Zusammenfassend, hatten Sie in den vergangenen 7 Tagen einen ausreichenden Rückgang Ihrer RDS-Symptome?“<br>1= Ja; 2= Nein<br>Die Patienten waren Responder für den ausreichenden Rückgang der RDS-Symptome, wenn sie ≥ 50 % bzw. ≥ 75 % der Behandlungsphase die Frage mit „Ja“ beantworteten. |

*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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den ausreichenden Rückgang der RDS-Symptome 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Responderrate - Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Responderrate des ausreichenden Rückgangs der RDS-Symptome** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo+ ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **6/12 Wochen (bei MCP-103-202: ≥ 50% der Behandlungsphase)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 103 (25,6) | 219 (54,6) | 135 (34,2) | 198 (48,9) | 25 (29,4) | 57 (67,9) |
| Non-Responder n(%) | 300 (74,4) | 182 (45,4) | 260 (65,8) | 207 (51,1) | 60 (70,6) | 27 (32,1) |
| Differenz Lin – Pbo % | 29,1 | | 14,7 | | 38,4 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,51 [2,60; 4,72] | | 1,86 [1,39; 2,48] | | 4,93 [2,57; 9,47] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **9/12 Wochen (bei MCP-103-202: ≥ 75% der Behandlungsphase)** | | | | | | |
| Responder n (%) | 71 (17,6) | 168 (41,9) | 84 (21,3) | 149 (36,8) | 19 (22,4) | 43 (51,2) |
| Non-Responder n(%) | 332 (82,4) | 233 (58,1) | 311 (78,7) | 256 (63,2) | 66 (77,6) | 41 (48,8) |
| Differenz Lin – Pbo % | 24,3 | | 15,5 | | 28,8 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,36 [2,43; 4,64] | | 2,19 [1,59; 3,01] | | 3,62 [1,85; 7,08] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0001 | |
| **13/26 Wochen** | | | | | | |
| Responder n (%) | 101 (25,1) | 197 (49,1) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 302 (74,9) | 204 (50,9) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 24,1 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,89 [2,14; 3,89] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **20/26 Wochen** | | | | | | |
| Responder n (%) | 59 (14,6) | 143 (35,7) | | | | |
| Non-Responder n(%) | 344 (85,4) | 258 (64,3) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 21,0 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,20 [2,27; 4,50] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den RCT MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wurden Responderanalysen bezüglich ausreichender Rückgang der RDS-Symptome durchgeführt. Die Patienten mussten wöchentlich bewerten, ob sie einen ausreichenden Rückgang ihrer RDS-Symptome empfinden. Diese Analyse wurde bei alle Studien für den Zeitraum 6/12 sowie 9/12 Wochen durchgeführt. Bei der Studie MCP-103-202 wurden zusätzlich 13/26 Wochen und 20/26 Wochen Responderanalysen erhoben. Alle durchgeführten Analysen zeigen eine hoch signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB ($p < 0,0001$) mit OR-Spannen von 2,89-3,51 (Studie MCP-103-302), 1,86-2,19 (Studie Lin-MD-31) und 3,62-4,93 (Studie MCP-103-202).

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

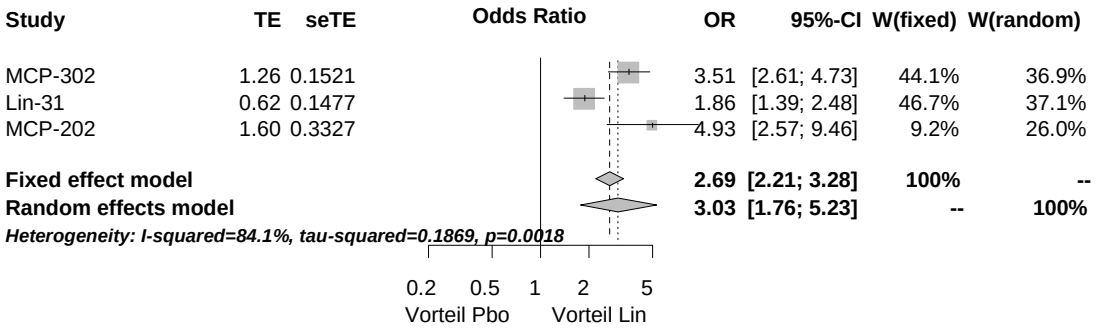



Abbildung 66: Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

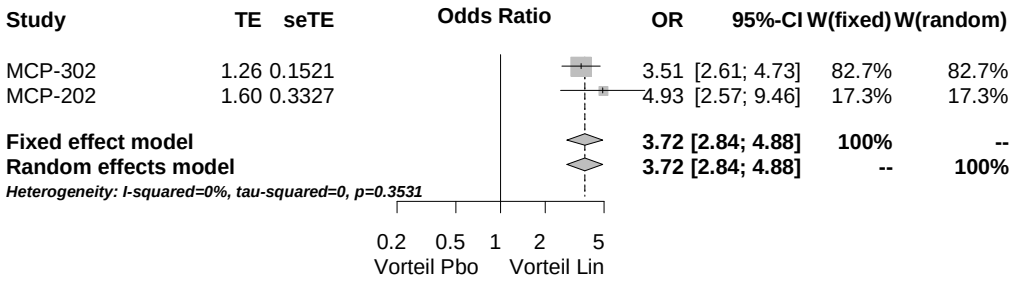



Abbildung 67: Sensitivitätsanalyse für ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (6/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

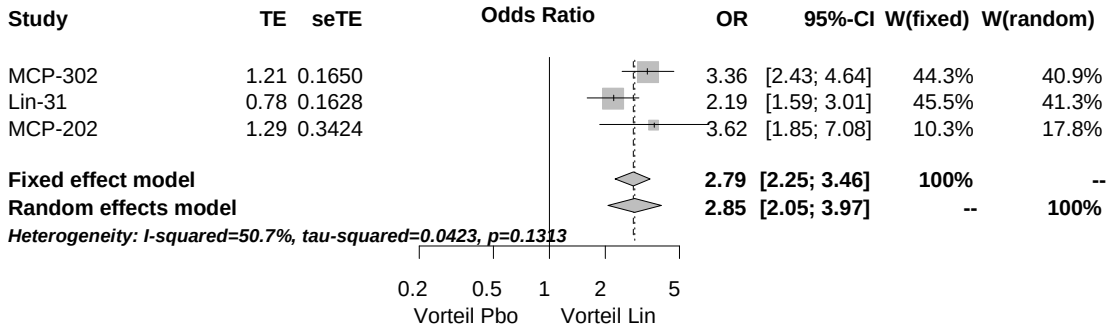



Abbildung 68: Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

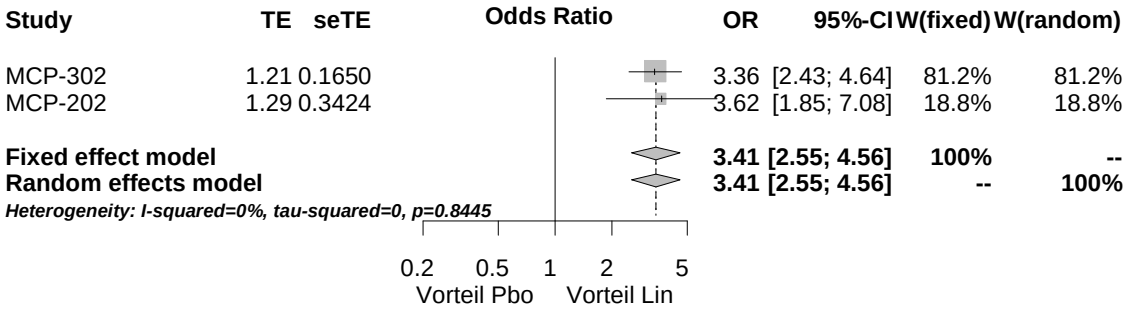



Abbildung 69: Sensitivitätsanalyse für ausreichender Rückgang der RDS-Symptome (9/12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 sowie MCP-103-202 wie in 4.2.5.3 beschrieben für die Responderrate ausreichender Rückgang der RDS-Symptome durchgeführt (Abbildung 66 und Abbildung 68). Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB. Jedoch besteht zwischen den Studien keine gute Homogenität ($p_Q < 0,2$). Aus diesem Grund wurde für beide Meaanalysen eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die Studie Lin-MD-31 nicht in die Metaanalyse miteingeschlossen wurde (Abbildung 67 und Abbildung 69). Diese Analysen ergaben, dass die Studien MCP-103-302 und MCP-103-202 eine gute Homogenität aufwiesen ($p_Q$=0,3531; $p_Q$=0,8445). Aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann bei der Zusammenfassung der drei Studien von einer akzeptablen Homogenität ausgegangen werden.

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

#### 4.3.1.3.1.14 Verwendung von Bedarfsmedikation – 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 4-66: Operationalisierung von der Verwendung von Bedarfsmedikation

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Patienten mussten täglich mittels IVRS-Anrufe den Gebrauch von Bedarfsmedikation laut Protokoll (Bisacodyl) oder den Gebrauch anderer Laxantien, Einläufen oder Zäpfchen berichten.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Für die Behandlungsphase wurden die Tage (in %) berechnet, an denen die Patienten Bedarfsmedikation einnahmen.<br><br>Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten, die einen Anstieg im Verbrauch von Bedarfsmedikation zeigten, zwischen den Behandlungen verglichen. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 |
| MCP-103-202 | Patienten mussten täglich mittels IVRS-Anrufe den Gebrauch von Bedarfsmedikation laut Protokoll berichten.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Für die Behandlungsphase wurden die Tage (in %) berechnet, an denen die Patienten keine Bedarfsmedikation einnahmen.. |

*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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung von Bedarfsmedikation 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet.

Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (OC-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Verwendung von Bedarfsmedikation" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anstieg - Verwendung von Bedarfsmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Anteil der Patienten, die einen Anstieg in der Verwendung von Bedarfsmedikation zeigen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| **12 Wochen** | | | | |
| Anstieg n (%) | 136 (33,7) | 62 (15,5) | 116 (29,4) | 70 (17,3) |
| Kein Anstieg n (%) | 267 (66,3) | 339 (84,5) | 279 (70,6) | 335 (82,7) |
| Differenz Lin – Pbo % | -18,3 | | -12,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 0,36 [0,25; 0,50] | | 0,50 [0,36; 0,70] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **26 Wochen** | | | | |
| Anstieg n (%) | 151 (37,5) | 72 (18,0) | | |
| Kein Anstieg n (%) | 252 (62,5) | 329 (82,0) | | |
| Differenz Lin – Pbo % | -19,5 | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 0,36 [0,26; 0,50] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

p-Werte, Odds Ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: *intention to treat*

In den Studien MCP-103-302 und Lin-MD-31 wurd der Anteíl der Patienten bestimmt, die einen Anstieg in der Verwendung von Bedarfsmedikation zeigten. Bei Linaclotid plus ISB behandelten Patienten kam es zu einer mehr als 50%-igen Abnahme der Tage, an denen Bedarfsmedikation erforderlich war. Bei den Placebo plus ISB behandelten Patienten reduzierten sich die Tage um etwas mehr als 20%. Der Unterschied zwischen Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB war signifikant (p <0,0001).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Änderung versus Baseline - Verwendung von Bedarfsmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Verwendung von Bedarfsmedikation** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **Tage in %, an denen Bedarfsmedikation verwendet wurde (12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 13,65 (16,43) | 13,87 (16,64) | 12,76 (15,75) | 12,49 (15,02) | | |
| 12 Wochen MW (SD) | 10,48 (16,59) | 6,05 (13,69) | 10,10 (17,50) | 5,49 (13,13) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -3,20 (0,73) | -7,72 (0,72) | -2,64 (0,76) | -7,18 (0,75) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -4,52 [-6,36; -2,68] | | -4,54 [-6,48; -2,61] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | | |
| **Tage in %, an denen Bedarfsmedikation verwendet wurde (26 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | 13,65 (16,43) | 13,87 (16,64) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 10,05 (15,72) | 5,57 (13,31) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -3,50 (0,70) | -8,06 (0,70) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -4,57 [-6,35; -2,78] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Tage in %, an denen keine Bedarfsmedikation verwendet wurde (12 Wochen)** | | | | | | |
| Baseline MW (SD) | | | | | 97,24 (4,89) | 97,46 (4,50) |
| 12 Wochen MW (SD) | | | | | 97,93 (4,58) | 99,05 (3,52) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | | | | | 1,17 (0,44) | 2,2 (0,44) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | | | | | 1,03 [-0,13; 2,20] | |
| p-Wert | | | | | 0,0823 | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo

Alle in Tabelle 4-69 dargestellen Analysen zeigen einen signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB (p-Wert < 0,0001).

*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.*

**Meta-Analysen für Responder-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

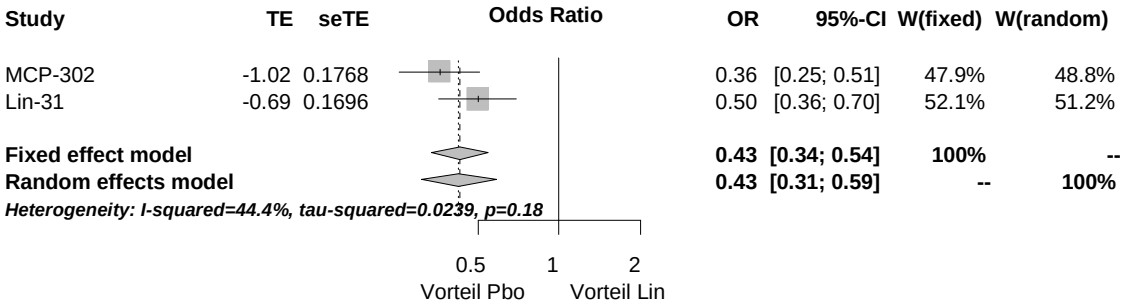



Abbildung 70: Anteil der Patienten, die einen Anstieg in der Verwendung von Bedarfsmedikation zeigen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 wie in 4.2.5.3 beschrieben durchgeführt. Die Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Metaanalyse berücksichtigt, da hier der Anteil der Patienten, die einen Anstieg in der Verwendung von Bedarfsmedikation zeigen, nicht ermittelt wurde.

Die Metaanalyse zeigt, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001). Allerdings besteht keine gute Homogenität zwischen den Studien ($p_Q$ = 0,18). Aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann eine akzeptable Homogenität der Studien angenommen werden.

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

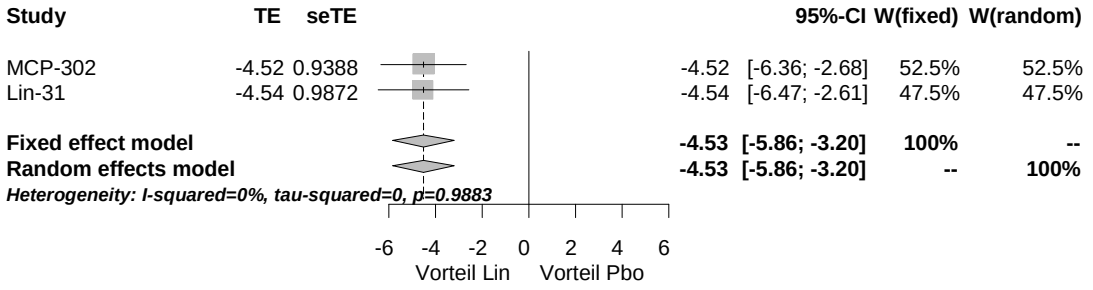



Abbildung 71: Tage in %, an denen Bedarfsmedikation verwendet wurde (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 wie in 4.2.5.3 beschrieben durchgeführt. Die Studie MCP-103-202 wurde nicht in der Metaanalyse berücksichtigt, da hier nicht die Tage der Verwendung, sondern die Tage ohne Verwendung von Bedarfsmedikation ermittelt wurden.

Die Metaanalyse zeigt, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei bestehender, guter Homogenität.

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

#### 4.3.1.3.1.15 Reizdarmsyndrom-Schweregrad-Skala (Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System [IBS-SSS]) – 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 4-70: Operationalisierung des IBS-SSS-Fragebogens

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Patienten sollten mit Hilfe des *Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System* (IBS-SSS)-Fragebogen die 5 Dimensionen Schwere der abdominellen Schmerzen, die Frequenz der abdominellen Schmerzen, Schwere der abdominellen Distensionen, Unzufriedenheit mit Stuhlgewohnheiten sowie generelle Beeinflussung der Lebensumstände durch RDS am Beginn der Behandlungsphase, nach 12 Wochen und nach 26 Wochen bewerten.<br>Die Punktzahlen dieser 5 Parameter basieren auf einer Skala von 0-100 (das 10-Fache der Original-Skala), wobei eine geringe Punktzahl einen besseren Zustand des Patienten beschreibt. Die Gesamtpunktzahl umfasst somit eine Spanne von 0-500.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Es wurde die Änderung der einzelnen Parameter sowie der Gesamtpunktzahl nach 12 Wochen sowie 26 Wochen versus Baseline dargestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 26 Wochen |
| MCP-103-202 | Die Patienten sollten mit Hilfe des *Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System* (IBS-SSS)-Fragebogen die 5 Dimensionen Schwere der abdominellen Schmerzen, die Frequenz der abdominellen Schmerzen, Schwere der abdominellen Distensionen, Unzufriedenheit mit Stuhlgewohnheiten sowie generelle Beeinflussung der Lebensumstände durch RDS am Beginn der Behandlungsphase, nach 12 Wochen und nach 26 Wochen bewerten.<br>Die Punktzahlen dieser 5 Parameter basieren auf einer Skala von 0-10, wobei eine geringe Punktzahl einen besseren Zustand des Patienten beschreibt. Um die Gesamtpunktzahl zu ermitteln, wurde der Durchschnitt der einzelnen Punktzahlen bestimmt.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Es wurde die Änderung der einzelnen Parameter sowie der Gesamtpunktzahl (als Durchschnitt der einzelnen Parameter) nach 12 Wochen versus Baseline dargestellt. |

*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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung des IBS-SSS-Fragebogens 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population, (LOCF-Ansatz für die Phase-III-Studien, OC-Ansatz für die Phase-II-Studie) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reizdarmsyndrom-Schweregrad-Skala (Irritable bowel syndrome - Severity Scoring System [IBS-SSS])“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - IBS-SSS-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Dimensionen des IBS-SSS-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| **Gesamtpunktzahl des IBS-SSS (12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 375 | 375 | 366 | 372 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 358,88 (72,13) | 368,11 (75,22) | 359,15 (78,04) | 367,50 (70,51) | 7,10 (1,66) | 6,92 (1,55) |
| 12 Wochen MW (SD) | 263,52 (110,53) | 213,01 (126,66) | 259,04 (114,01) | 213,31 (125,79) | 5,42 (2,35) | 3,97 (2,30) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -95,56 (6,33) | -150,92 (6,31) | -96,79 (6,40) | -147,06 (6,35) | -1,55 (0,28) | -2,86 (0,28) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -55,36 [-71,53; -39,19] | | -50,26 [-66,70; -33,82] | | -1,31 [-2,05; -0,58] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0005 | |
| **Gesamtpunktzahl des IBS-SSS (26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 358,97 (71,95) | 368,89 (75,47) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 262,76 (121,97) | 208,31 (130,29) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -96,60 (6,70) | -156,64 (6,67) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -60,04 [-77,12; -42,96] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Schwere der abdominellen Schmerzen – Frage 1B (12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 376 | 375 | 367 | 374 | 74 | 76 |
| Baseline MW (SD) | 66,94 (20,37) | 69,25 (20,42) | 67,22 (20,98) | 69,63 (18,62) | 6,42 (2,28) | 5,98 (2,04) |
| 12 Wochen MW (SD) | 48,94 (27,27) | 37,25 (29,04) | 45,40 (28,10) | 37,86 (29,17) | 4,92 (2,70) | 3,04 (2,41) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -17,95 (1,50) | -30,66 (1,50) | -21,54 (1,53) | -30,20 (1,52) | -1,58 (0,30) | -3,13 (0,30) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -12,72 [-16,55; -8,88] | | -8,66 [-12,59;-4,74] | | -1,55 [-2,35; -0,75] | |

| **Änderung versus Baseline Dimensionen des IBS-SSS-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0002 | |
| **Schwere der abdominellen Schmerzen (26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 66,98 (20,35) | 69,39 (20,43) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 48,20 (28,76) | 36,30 (30,16) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -18,81 (1,59) | -31,69 (1,59) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -12,88 [-16,95; -8,82] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Frequenz der abdominellen Schmerzen – Frage 1C (12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 376 | 375 | 368 | 374 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 66,38 (24,20) | 67,60 (24,06) | 68,15 (24,64) | 67,33 (22,31) | 6,28 (2,54) | 5,96 (2,55) |
| 12 Wochen MW (SD) | 47,77 (29,46) | 40,05 (31,15) | 48,72 (30,67) | 40,03 (30,77) | 4,77 (3,04) | 3,60 (3,19) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -19,00 (1,61) | -27,20 (1,60) | -18,46 (1,60) | -26,80 (1,58) | -1,35 (0,35) | -2,37 (0,35) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -8,20 [-12,30; -4,10] | | -8,34 [-12,43; -4,26] | | -1,02 [-1,94; -0,09] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0309 | |
| **Frequenz der abdominellen Schmerzen (26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 66,37 (24,17) | 67,86 (24,13) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 47,56 (31,10) | 37,04 (31,10) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -18,67 (1,63) | -29,84 (1,63) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -11,17 [-15,33; -7,01] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Schwere der abdominellen Distension– Frage 2B (12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 376 | 375 | 368 | 374 | 75 | 76 |
| Baseline MW (SD) | 71,36 (21,34) | 74,08 (22,46) | 69,97 (24,26) | 73,34 (22,65) | 7,00 (2,31) | 7,05 (2,45) |

| **Änderung versus Baseline Dimensionen des IBS-SSS-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| 12 Wochen MW (SD) | 53,27 (29,35) | 44,37 (31,25) | 51,82 (29,27) | 44,60 (31,49) | 5,32 (3,11) | 4,50 (3,23) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -18,25 (1,57) | -28,64 (1,57) | -17,96 (1,56) | -27,03 (1,55) | -1,52 (0,35) | -2,34 (0,35) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -10,39 [-14,40; -6,38] | | -9,07 [-13,07; -5,06] | | -0,82 [-1,76; 0,12] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0880 | |
| **Schwere der abdominellen Distension (26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 71,38 (21,32) | 74,21 (22,45) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 52,20 (31,34) | 42,51 (31,32) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -19,41 (1,64) | -30,59 (1,63) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -11,17 [-15,34; -7,00] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Unzufriedenheit mit der Darmfunktion – Frage 3 (12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 375 | 375 | 367 | 372 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 89,68 (16,51) | 90,67 (16,64) | 89,48 (16,50) | 90,78 (16,18) | 9,05 (1,63) | 8,93 (1,74) |
| 12 Wochen MW (SD) | 70,69 (29,98) | 55,92 (33,27) | 69,13 (29,64) | 54,92 (32,35) | 7,19 (2,78) | 5,16 (3,49) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -19,17 (1,75) | -34,31 (1,74) | -19,02 (1,72) | -33,64 (1,71) | -1,61 (0,40) | -3,59 (0,39) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -15,15 [-19,61; -10,69] | | -14,62 [-19,05;-10,20] | | -1,97 [-3,02; -0,92] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0003 | |
| **Unzufriedenheit mit der Darmfunktion (26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 89,68 (16,48) | 90,74 (16,59) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 70,96 (31,08) | 56,19 (33,93) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -18,70 (1,79) | -33,89 (1,79) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -15,18 [-19,75; -10,61] | | | | | |

| **Änderung versus Baseline Dimensionen des IBS-SSS-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| **Globales Wohlfühlen QoL – Frage 4 (12 Wochen)** | | | | | | |
| n | 375 | 375 | 368 | 373 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 64,59 (24,87) | 66,51 (25,11) | 64,21 (25,49) | 66,09 (23,80) | 6,75 (2,82) | 6,68 (2,38) |
| 12 Wochen MW (SD) | 42,45 (27,40) | 35,41 (29,21) | 43,42 (28,85) | 35,15 (29,27) | 4,95 (2,80) | 3,66 (2,64) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -21,88 (1,45) | -29,85 (1,45) | -20,24 (1,50) | -29,38 (1,49) | -1,58 (0,32) | -2,78 (0,31) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -7,97 [-11,68; -4,27] | | -9,14 [-13,00; -5,28] | | -1,20 [-2,04; -0,37] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0049 | |
| **Globales Wohlfühlen QoL (26 Wochen)** | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 64,56 (24,82) | 66,69 (25,12) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 43,85 (29,86) | 36,27 (30,00) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -21,42 (1,53) | -30,05 (1,53) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -8,63 [-12,54; -4,73] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen.

Im Rahmen der Studien wurde die Schwere des RDS mit Hilfe der validierten RDS-Schweregradskala ( *Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System* IBS-SSS) bestimmt (vgl. 4.2.5.1). Die einzelnen Dimensionen wurden in den Phase-III-Studien auf einer Skala von 0-100 (das 10-Fache der Originalskala) bewertet. Bei der Phase-II-Studie wurde die einfache Originalskala für die Analysen verwendet, wodurch die großen Unterschiede in Tabelle 4-72 zwischen P-III- und P-II-Studie zu erklären sind. Außerdem wurden bei der Ermittlung des Gesamtwertes bei den P-III-Studien alle Ergebnisse der Dimensionen addiert, bei der Phase-II-Studie wurde der Durchschnitt gebildet.

Der Baseline-Gesamtwert von größer 300 zeigt, dass es sich um durchschnittlich schwere RDS-O-Patienten handelt. Bei der Betrachtung der Phase-III-Studien kann dieser Gesamtwert durch eine Behandlung mit Linaclotid plus ISB deutlich um mindestens 50 Punkten verringert werden. Dieses Ausmaß der Reduktion wird als klinisch relevant eingestuft [26]. In allen fünf Dimensionen des IBS-SSS (Schwere der abdominellen Schmerzen, Frequenz der abdominellen Schmerzen, Schwere der abdominellen Distensionen, Unzufriedenheit mit Stuhlgewohnheiten sowie generelle Beeinflussung der Lebensumstände durch RDS) sowie bei dem Gesamtwert konnte eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden ( p-Wert < 0,0001).

Auch bei der Phase-II-Studie kann bis auf die Dimension „Schwere der abdominellen Distension“ eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB gezeigt 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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

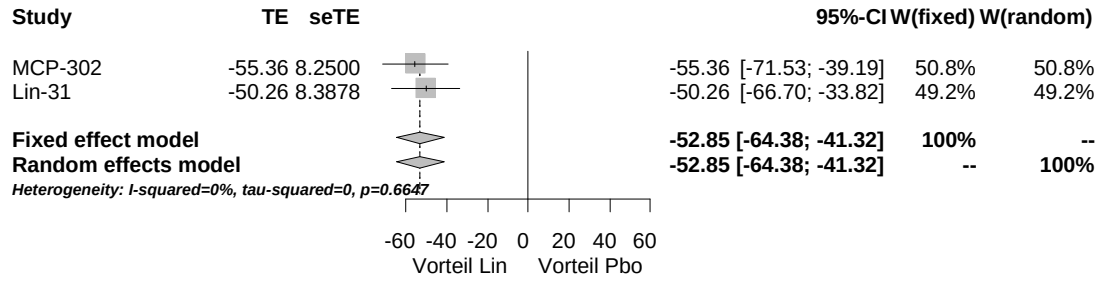



Abbildung 72: Gesamtpunktzahl IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

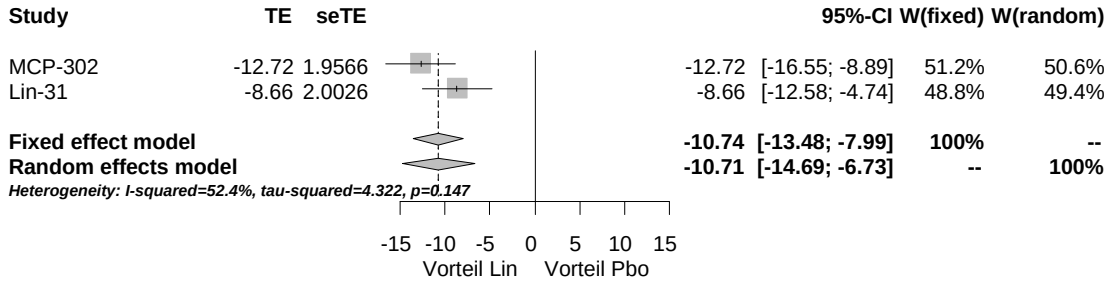



Abbildung 73: Schwere der abdominellen Schmerzen IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

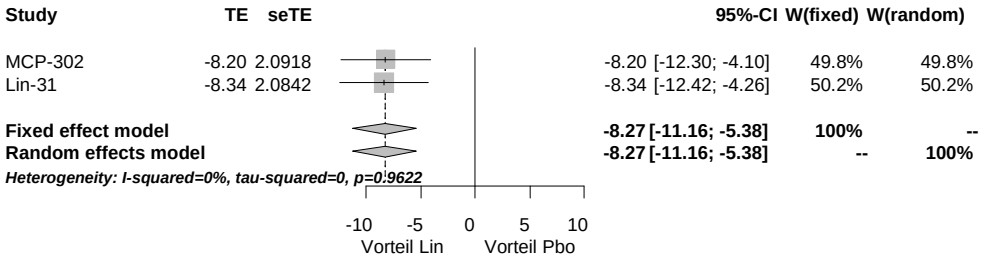



Abbildung 74: Frequenz der abdominellen Schmerzen IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

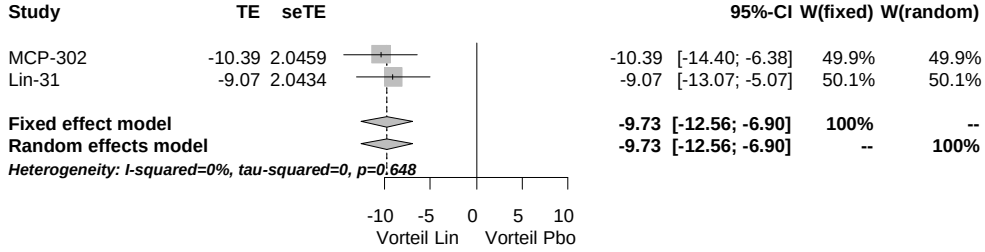



Abbildung 75: Schwere der abdominellen Distension IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

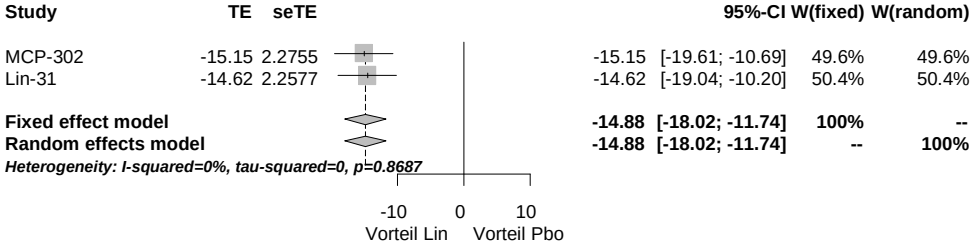



Abbildung 76: Unzufriedenheit mit der Darmfunktion IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

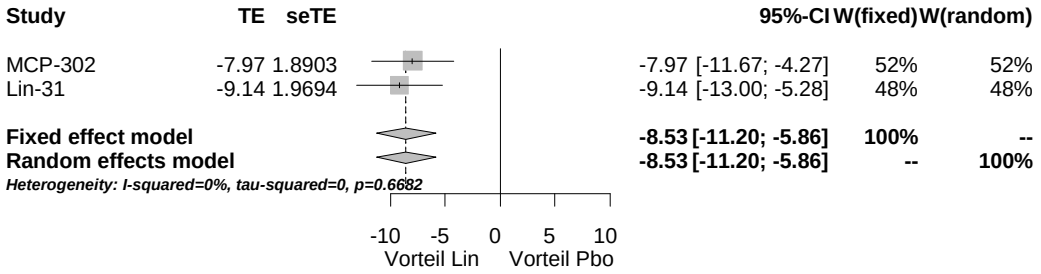



Abbildung 77: Globales Wohlfühlen IBS-SSS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 wurde nicht in die Metaanalyse mit eingeschlossen, da die Auswertung dieses Zielparameters auf Basis unterschiedlicher Berechnungen beruhte.

Alle durchgeführten Metaanalysen zur Reizdarmsyndrom-Schweregrad-Skala (IBS-SSS) zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001). Die Metaanalyse der Schwere der abdominellen Schmerzen zeigt jedoch einen $p_Q$-Wert von 0,147. Allerdings wird die Homogenität der Studien aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte als akzeptabel eingestuft.

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

#### 4.3.1.3.2 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität– RCT

##### 4.3.1.3.2.1 IBS-Quality of Life Assessment (IBS-QoL) - 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 4-73: Operationalisierung des IBS-QOL

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Patienten waren aufgefordert, die Aussagen des IBS-QoL-Fragebogen an Tag 1, nach 12 Wochen sowie nach 26 Wochen der Behandlung zu bewerten.<br>Der Fragebogen besteht aus 34 Aussagen, die jeweils anhand einer 5-Punkteskala bewertet werden. Die erste Aussage lautet beispielsweise: „Ich fühle mich hilflos aufgrund meiner Darmproblematik“. Der Patient bewertet diese Aussage von 1 (nicht wirklich) bis 5 (sehr stark). Weiterhin wird der Fragebogen in 8 Subskalen unterteilt:<br>Dysphorie: Fragen 1, 6, 7, 9, 10, 13, 16, 30<br>Beeinträchtigung der Aktivität: Fragen 3, 18, 19, 22, 27, 29, 31.<br>Körpergefühl: Fragen 5, 21, 25, 26.<br>Sorge um die Gesundheit: Fragen 4, 15 ,32<br>Vermeidung von Lebensmittel: Fragen 11, 23, 28.<br>Sozialer Umgang: Fragen 2, 14, 17, 34<br>Sexuelle Aktivität: Fragen 12, 20<br>Beziehungen: Fragen 8, 24, 33<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Es erfolgt eine Auswertung des Gesamtwerts des IBS-QoL sowie der einzelnen Subskalen. In die Analyse wurden Patienten der ITT-Population einbezogen, welche den Fragebogen an Tag 1 (Baseline-Wert) sowie mindestens an einem der Behandlungszeitpunkte (12 Wochen, 26 Wochen) ausfüllten.<br>Berechnung des IBS-QoL-Score: Die ermittelten Punktzahlen werden mittels einer Spanne zwischen 0-100 normalisiert, um die Daten besser interpretieren zu können. Folgende Formel lag der Auswertung des IBS-QoL zu Grunde:<br>Score= 100 - [Summe der Punktzahl – geringste mögliche Punktzahl / Range (entspricht der Differenz zwischen höchster und niedrigster möglicher Punktzahl) *100]<br>Zur Veranschaulichung der Formel hier ein Beispiel zu Dysphorie: Angenommen der Patient antwortet mit einer durchschnittlichen Punktzahl von 2. Dysphorie setzt sich aus 8 Fragen zusammen, somit ist die Gesamtpunktzahl 16 Punkte. Bei 8 Fragen ist die geringste mögliche Punktzahl 8 Punkte und die höchste Punktzahl 40 Punkte. Die Differenz der geringsten und höchsten Punktzahl bzw. die Range ist 32. Demnach ergibt sich folgende Berechnung: 100 – [16-8/32*100]<br>Nach Durchführung dieser Berechnung entspricht ein hoher IBS-QoL-Score einer besseren Lebensqualität. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne 26 Wochen |
| MCP-103-202 | Die Patienten waren aufgefordert, die Aussagen des IBS-QoL-Fragebogen an Tag 1 sowie nach 12 Wochen zu bewerten.<br>Der Fragebogen besteht aus 34 Aussagen, die jeweils anhand einer 5-Punkteskala bewertet werden. Die erste Aussage lautet beispielsweise: „Ich fühle mich hilflos aufgrund meiner Darmproblematik“. Der Patient bewertet diese Aussage von 1 (nicht wirklich) bis 5 (sehr stark). Weiterhin wird der Fragebogen in 8 Subskalen (Dysphorie, Beeinträchtigung der Aktivität, Körpergefühl, Sorge um die Gesundheit, Vermeidung von Lebensmittel, sozialer Umgang, sexuelle Aktivität, Beziehungen) unterteilt.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Der Durchschnitt der Angaben der Patienten wurde sowohl für die 8 Subskalen als auch für den Gesamtwert bestimmt und die Behandlungen miteinander verglichen. Ein hoher Wert beschreibt eine geringere Lebensqualität. Eine Normalisierung in Form des IBS-QoL-Scores wurde nicht durchgeführt. |

*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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung des IBS-QOL-Fragebogens 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (LOCF-Ansatz für die Phase-III-Studien und OC-Ansatz für die Phase-II-Studie) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „IBS-Quality of Life Assessment (IBS-QoL)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - IBS-QOL-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline Parameter des IBS-QOL-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| Gesamtwert (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 376 | 377 | 366 | 373 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 63,42 (20,29) | 61,20 (20,50) | 60,34 (21,75) | 59,88 (19,97) | 2,86 (0,88) | 2,67 (0,76) |
| 12 Wochen MW (SD) | 74,44 (20,27) | 78,68 (18,68) | 75,34 (19,08) | 78,35 (18,74) | 2,28 (0,86) | 2,10 (0,82) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 11,06 (0,82) | 16,59 (0,82) | 15,15 (0,88) | 18,42 (0,87) | -0,5 (0,08) | -0,53 (0,08) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 5,52 [3,43; 7,61] | | 3,27 [1,03; 5,52] | | -0,03 [-0,24; 0,17] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0044 | | 0,7411 | |
| Gesamtwert (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 376 | 377 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 63,42 (20,29) | 61,20 (20,50) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 74,32 (20,64) | 79,11 (18,96) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 10,94 (0,86) | 17,10 (0,85) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 6,16 [3,98; 8,35] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| Dysphorie (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 376 | 377 | 367 | 374 | 74 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 64,93 (24,09) | 62,09 (25,38) | 62,20 (25,26) | 60,75 (23,49) | 2,94 (1,01) | 2,68 (0,88) |
| 12 Wochen MW (SD) | 77,92 (23,16) | 81,68 (21,36) | 79.16 (20,67) | 81.42 (21,42) | 2,21 (0,99) | 2,02 (0,95) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 13,07 (0,96) | 18,38 (0,95) | 17,42 (0,98) | 20,40 (0,97) | -0,62 (0,09) | -0,64 (0,09) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 5,31 [2,87; 7,75] | | 2,98 [0,47; 5,49] | | 0,02 [-0,25; 0,22] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0202 | | 0,8725 | |

| **Änderung versus Baseline Parameter des IBS-QOL-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| Dysphorie (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 376 | 377 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 64,93 (24,09) | 62,09 (25,38) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 77,61 (23,35) | 81,90 (21,35) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 12,75 (0,99) | 18,61 (0,98) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 5,87 [3,35; 8,38] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| Beeinträchtigung der Aktivität (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 377 | 367 | 374 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 70,57 (22,04) | 68,30 (22,30) | 67,00 (24,70) | 65,87 (23,21) | 2,53 (0,96) | 2,32 (0,78) |
| 12 Wochen MW (SD) | 79,77 (19,79) | 80,96 (19,64) | 79,82 (20,32) | 79,88 (20,04) | 2,10 (0,87) | 2,01 (0,81) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 9,26 (0,86) | 11,62 (0,86) | 13,22 (0,93) | 13,84 (0,92) | -0,37 (0,08) | -0,29 (0,08) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,36 [0,16; 4,57] | | 0,62 [-1,76; 3,00] | | 0,08 [-0,14; 0,3] | |
| p-Wert | 0,0358 | | 0,6095 | | 0,4867 | |
| Beeinträchtigung der Aktivität (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 377 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 70,57 (22,04) | 68,30 (22,30) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 79,01 (20,36) | 80,88 (19,82) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 8,73 (0,89) | 11,86 (0,89) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 3,13 [0,85; 5,41] | | | | | |
| p-Wert | 0,0072 | | | | | |
| Körpergefühl (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 378 | 367 | 374 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 50,83 (23,08) | 47,85 (22,30) | 47,72 (23,28) | 47,26 (22,46) | 3,21 (1,00) | 3,15 (0,88) |
| 12 Wochen MW (SD) | 63,91 (24,18) | 70,00 (22,61) | 65,91 (22,25) | 70,74 (21,94) | 2,64 (1,00) | 2,43 (0,95) |

| **Änderung versus Baseline Parameter des IBS-QOL-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 13.44 (1.04) | 21.33 (1.04) | 17,89 (1,07) | 23,00 (1,06) | -0,56 (0,10) | -0,70 (0,10) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 7,89 [5,24; 10,54] | | 5,11 [2,37; 7,85] | | -0,14 [-0,4; 0,11] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0003 | | 0,2700 | |
| Körpergefühl (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 50,83 (23,08) | 47,85 (22,30) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 63,93 (24,81) | 70,83 (22,43) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 13,39 (1,09) | 22,07 (1,08) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 8,68 [5,92; 11,45] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| Sorge um die Gesundheit (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 378 | 369 | 374 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 46,93 (25,10) | 44,36 (23,79) | 45,48 (26,28) | 43,56 (24,53) | 3,53 (0,88) | 3,38 (0,93) |
| 12 Wochen MW (SD) | 62,53 (26,36) | 70,34 (23,85) | 65,06 (25,69) | 69,52 (24,07) | 2,87 (1,07) | 2,61 (1,03) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 15,79 (1,20) | 24,92 (1,19) | 19,84 (1,21) | 25,22 (1,20) | -0,58 (0,11) | -0,76 (0,11) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 9,13 [6,09; 12,18] | | 5,38 [2,27; 8,48] | | -0,17 [-0,47; 0,12] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0007 | | 0,2424 | |
| Sorge um die Gesundheit (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 46,93 (25,10) | 44,36 (23,79) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 62,11 (26,69) | 70,55 (24,77) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 14,93 (1,22) | 24,83 (1,21) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 9,90 [6,80; 13,01] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

| **Änderung versus Baseline Parameter des IBS-QOL-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| Vermeidung von Lebensmitteln (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 378 | 367 | 374 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 52,40 (29,96) | 51,81 (30,56) | 48,05 (28,89) | 49,49 (28,74) | 3,29 (1,19) | 3,15 (1,13) |
| 12 Wochen MW (SD) | 62,91 (28,11) | 71,65 (26,89) | 64,06 (27,35) | 70,66 (26,48) | 2,71 (1,18) | 2,37 (0,99) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 9,96 (1,21) | 18,93 (1,20) | 15,86 (1,24) | 21,73 (1,22) | -0,46 (0,11) | -0,70 (0,11) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 8,98 [5,90; 12,05] | | 5,87 [2,70; 9,03] | | -0,24 [-0,52; 0,04] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0003 | | 0,0972 | |
| Vermeidung von Lebensmitteln (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 52,40 (29,96) | 51,81 (30,56) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 63,79 (28,13) | 72,24 (27,02) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 10,79 (1,22) | 19,56 (1,22) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 8,77 (5,66; 11,89) | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| Sozialer Umgang (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 377 | 368 | 373 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 68,63 (25,23) | 67,21 (25,11) | 65,79 (25,90) | 66,57 (24,86) | 2,61 (1,12) | 2,40 (1,07) |
| 12 Wochen MW (SD) | 78,05 (23,82) | 81,52 (21,37) | 78,11 (22,59) | 81,59 (20,27) | 1,98 (0,99) | 1,91 (0,97) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 9,51 (0,97) | 13,71 (0,97) | 12,39 (1,02) | 15,54 (1,01) | -0,52 (0,09) | -0,47 (0,09) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 4,20 [1,72; 6,68] | | 3,14 [0,52; 5,76] | | 0,06 [-0,18; 0,30] | |
| p-Wert | 0,0009 | | 0,0188 | | 0,6368 | |
| Sozialer Umgang (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 377 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 68,63 (25,23) | 67,21 (25,11) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 78,30 (23,95) | 83,04 (21,05) | | | | |

| **Änderung versus Baseline Parameter des IBS-QOL-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 9,74 (0,98) | 15,27 (0,98) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 5,53 [3,03; 8,03] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |
| Sexuelle Aktivität (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 377 | 367 | 374 | 73 | 75 |
| Baseline MW (SD) | 71,19 (29,85) | 68,14 (31,19) | 67,00 (33,65) | 66,54 (30,12) | 2,56 (1,26) | 2,37 (1,22) |
| 12 Wochen MW (SD) | 79,24 (25,85) | 83,08 (23,61) | 79,97 (26,02) | 83,16 (23,59) | 2,19 (1,17) | 1,94 (1,2) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 8,85 (1,10) | 14,07 (1,09) | 12,63 (1,11) | 16,06 (1,10) | -0,34 (0,11) | -0,41 (0,11) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 5,23 [2,43; 8,02] | | 3,43 [0,59; 6,27] | | -0,07 [-0,36; 0,22] | |
| p-Wert | 0,0003 | | 0,0179 | | 0,6418 | |
| Sexuelle Aktivität (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 377 | 377 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 71,19 (29,85) | 68,14 (31,19) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 78,91 (26,51) | 83,32 (23,53) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 8,51 (1,16) | 14,33 (1,15) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 5,81 [2,87; 8,76] | | | | | |
| p-Wert | 0,0001 | | | | | |
| Beziehungen (12 Wochen) | | | | | | |
| n | 376 | 378 | 369 | 374 | 75 | 77 |
| Baseline MW (SD) | 74,96 (22,56) | 73,85 (24,02) | 71,32 (25,57) | 73,51 (22,86) | 2,36 (1,00) | 2,15 (1,01) |
| 12 Wochen MW (SD) | 82,16 (20,66) | 85,92 (19,54) | 82,16 (20,96) | 85,58 (18,34) | 1,84 (0,92) | 1,71 (0,85) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 7,28 (0,88) | 11,54 (0,87) | 10,18 (0,90) | 12,64 (0,90) | -0,4 (0,08) | -0,4 (0,08) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 4,26 [2,03; 6,5] | | 2,46 [0,14; 4,78] | | 0,00 [-0,21; 0,22] | |
| p-Wert | 0,0002 | | 0,0374 | | 0,9938 | |

| **Änderung versus Baseline Parameter des IBS-QOL-Fragebogen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| Beziehungen (26 Wochen) | | | | | | |
| n | 376 | 378 | | | | |
| Baseline MW (SD) | 74,96 (22,56) | 73,85 (24,02) | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 82,91 (20,70) | 86,02 (19,55) | | | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 8,15 (0,91) | 11,82 (0,91) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 3,67 [1,35; 5,99] | | | | | |
| p-Wert | 0,0020 | | | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen.

Beachte: Bei den Phase-III-Studien wurde der IBS-QoL-Fragebogen auf eine andere Art und Weise ausgewertet als bei der Phase-II-Studie (siehe Tabelle 4-73). Bei den Phase-III-Studien (MCP-103-302 und Lin-MD-31) entspricht eine hohe Punktzahl einer besseren Lebensqualität. Bei der Phase-II-Studie (MCP-103-202) entspricht eine niedrige Punktzahl einer besseren Lebensqualität.

Im Rahmen der Studien wurde die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe des validierten und RDS-spezifischen Fragebogens *IBS-Quality of Life Assessment* bestimmt (vgl. 4.2.5.1). Der Fragebogen besteht aus 34 Fragen, die sowohl einem Gesamtwert als auch einzelnen Subskalen (Dysphorie, Beinträchtigung der Aktivität, Körpergefühl, Sorge um die Gesundheit, Vermeidung von Lebensmittel, Sozialer Umgang, Sexuelle Aktivität, Beziehungen) zuzuordnen sind. Die Auswertung des Fragebogens wurde in den Phase-III-Studien und Phase-II-Studien unterschiedlich wie in Tabelle 4-73 beschrieben durchgeführt, wodurch die großen Unterschiede in Tabelle 4-75 zwischen P-III- und P-II-Studie zu erklären sind.

Bei der Betrachtung der Studie Lin-MD-31 wird sowohl bei Linaclotid plus ISB-behandelten Patienten als auch bei Placebo plus ISB-behandelten Patienten eine klinisch relevante Veränderung der Gesamtwertes erreicht (MID:14). Bei der Studie MCP-103-302 kann eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtwertes bei Linaclotid-behandelten Patienten, jedoch nicht bei Placebo-behandelten Patienten, gezeigt werden. Außerdem kann für den Gesamtwert sowie für die Subskalen vorwiegend eine signifikante Überlegenheit der Linaclotid plus ISB-Behandlung im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden.

Ausgenommen ist die Subskala „Beeinträchtigung der Aktivität“. Hier konnte bei der Studie Lin-MD-31 ein numerischer Vorteil von Linaclotid gezeigt werden.

Bei der Phase-II-Studie gab es in keiner der Subskalen einen signifikanten Unterschied zwischen Linaclotid plus ISB und zu Placebo plus ISB.

*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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

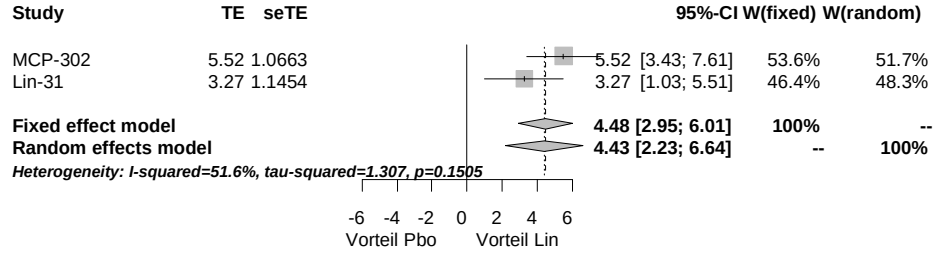



Abbildung 78: IBS-QoL Gesamtwert (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

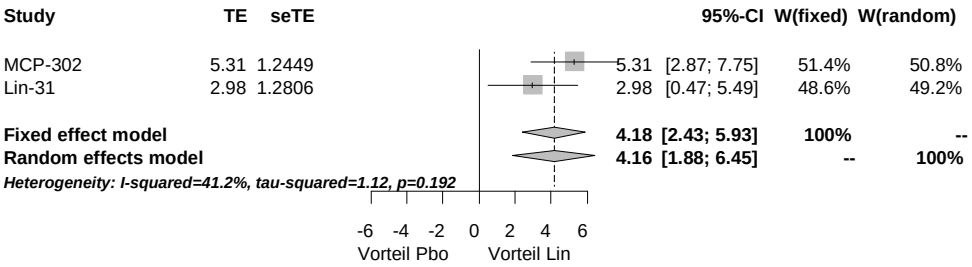



Abbildung 79: IBS-QoL Dysphorie (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0004

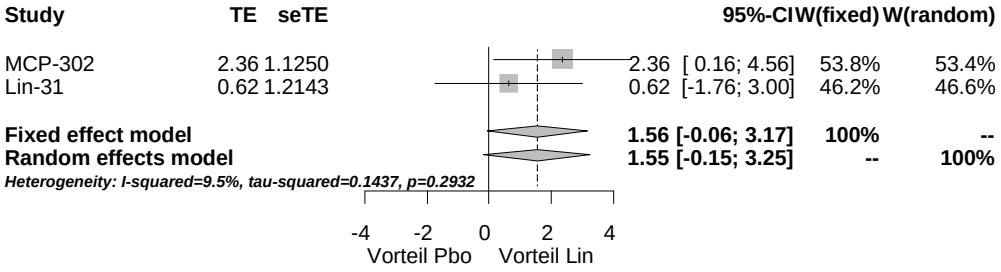



Abbildung 80: IBS-QoL Beeinträchtigung der Aktivität (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0;0593, p-Wert (Random effects model) = 0,0741

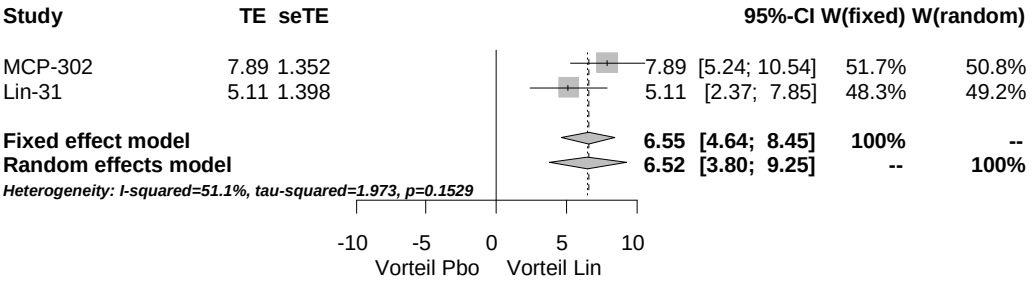



Abbildung 81: IBS-QoL Körpergefühl (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

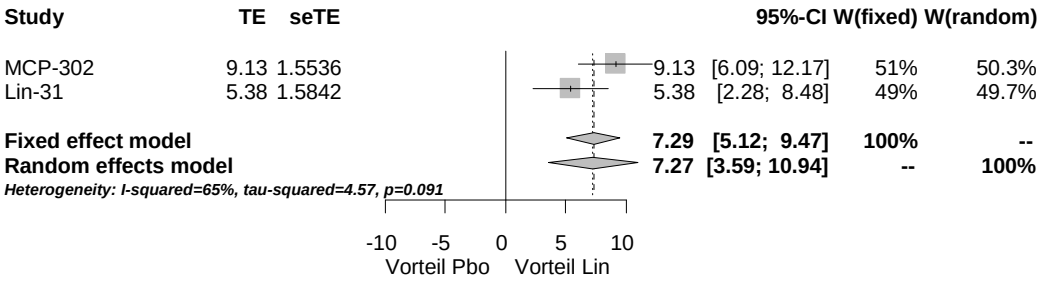



Abbildung 82: IBS-QoL Sorge um die Gesundheit (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) = 0,0001

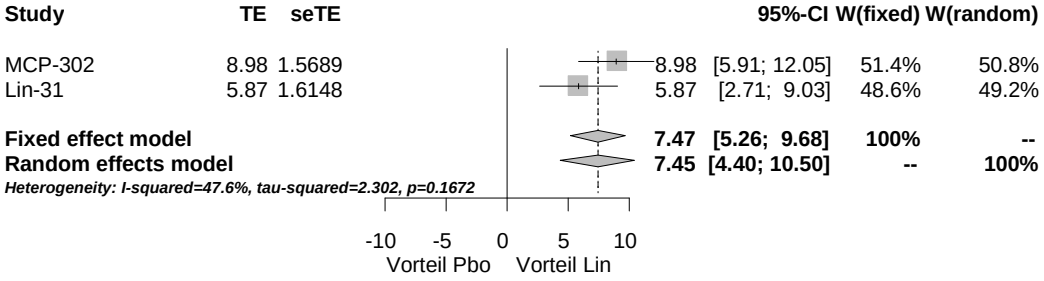



Abbildung 83: IBS-QoL Vermeidung von Lebensmitteln (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

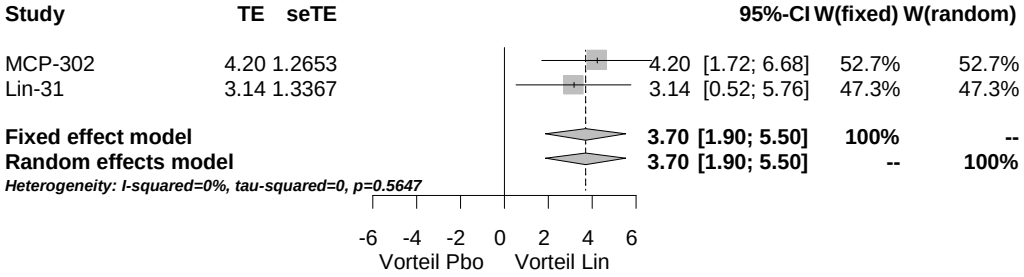



Abbildung 84: IBS QoL Sozialer Umgang (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

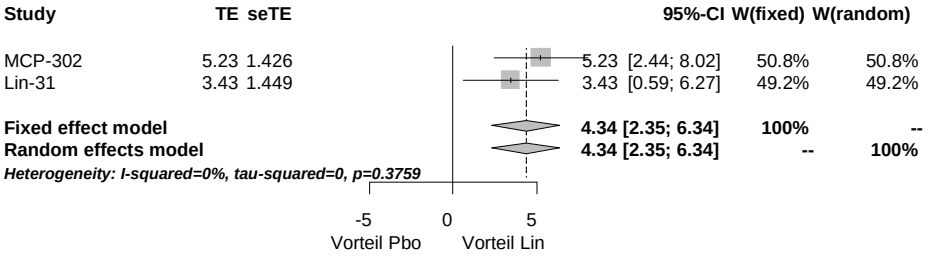



Abbildung 85: IBS QoL Sexuelle Aktivität (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

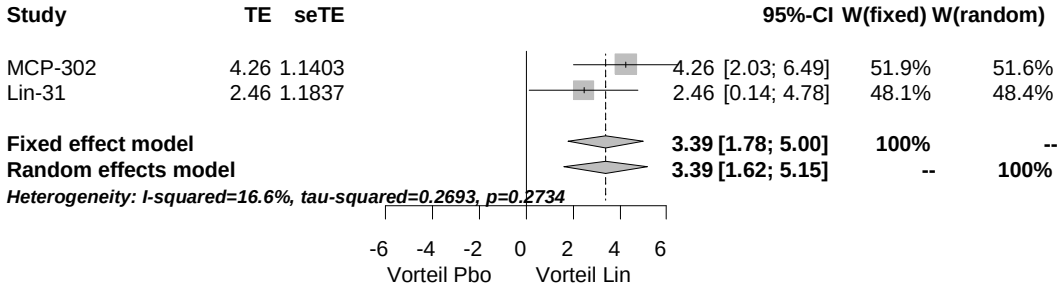



Abbildung 86: IBS QoL Beziehungen (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) = 0,0002

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt. Die Phase-II-Studie MCP-103-202 konnte nicht in die Metaanalyse miteingeschlossen werden, da die Auswertung des Zielparameters auf Basis einer unterschiedlichen Berechnungen beruhte.

Alle durchgeführten Metaanalysen zum IBS-QoL zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit bei dem Gesamtwert und den Subskalen Dysphorie, Körpergefühl, Sorge um die Gesundheit, Vermeidung von Lebensmitteln, Sozialer Umgang, Sexuelle Aktivität und Beziehungen. Die Metaanalyse der Subskala Beeinträchtigung der Aktivität zeigt einen numerischen Vorteil von Linalcotid plus ISB gegenüber Placebo plus ISB. Dies ist auf die schwachen Effekte bei der Studie Lin-MD-31 zurückzuführen.

Die Studien weisen bei den Subskalen Beeinträchtigung der Aktivität, sozialer Umgang, sexuelle Aktivität und Beziehungen eine gute Homogenität auf. Bei den Subskalen Dysphorie, Körpergefühl, Sorge um die Gesundheit, Vermeidung von Lebensmitteln und bei dem Gesamtwert wurde ein $p_Q$-Wert < 0,2 berechnet, so dass hier keine gute Homogenität besteht. Allerdings wird die Homogenität der Studien aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte als akzeptabel eingestuft.

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

#### 4.3.1.3.2.2 EuroQoL-5D Assessment (EQ-5D) – 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 4-76: Operationalisierung des EQ-5D Fragebogens

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Der gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch mittels des EQ-5D Fragebogens erfasst. Die Patienten füllten den Fragebogen zur Randomisierung, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 26 (Ende der Behandlung) aus. In diesem Dossier sind die Ergebnisse nach 12 Wochen und nach 26 Wochen dargestellt.<br>Der EQ-5D-Fragebogen besteht aus fünf Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Beweglichkeit, Mobilität / die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen / Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit) / Schmerzen, körperliche Beschwerden / Angst, Depression.<br>Zusätzlich schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (*visual analogue scale* – VAS) von 0 bis 100 (0: schlimmster, denkbarer Gesundheitszustand; 100: beste, denkbarer Gesundheitszustand) ein. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne die Auswertung von 16, 20 und 26 Wochen |

*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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (LOCF-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EuroQoL-5D Assessment (EQ-5D)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung versus Baseline EQ-5D Utility Score – (LOCF)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| 12 Wochen | | | | |
| n | 395 | 394 | 388 | 400 |
| Baseline MW (SD) | 0,76 (0,15) | 0,75 (0,17) | 0,76 (0,15) | 0,76 (0,15) |
| 12 Wochen MW (SD) | 0,81 (0,15) | 0,84 (0,14) | 0,81 (0,14) | 0,84 (0,13) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,045 (0,007) | 0,079 (0,007) | 0,048 (0,007) | 0,079 (0,007) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 0,034 [0,015; 0,053] | | 0,030 [0,012; 0,048] | |
| p-Wert | 0,0005 | | 0,0010 | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward*; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Baselinewert und Score während der Behandlungsphase

| **Änderung versus Baseline EQ-5D-VAS (*visual analogue scale*) - LOCF** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| 12 Wochen | | | | |
| n | 395 | 393 | 387 | 400 |
| Baseline MW (SD) | 72,80 (17,20) | 73,55 (17,81) | 74,88 (17,37) | 73,39 (18,02) |
| 12 Wochen MW (SD) | 77,56 (17,20) | 80,57 (16,18) | 78,68 (17,09) | 79,70 (16,95) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 4,44 (0,73) | 7,07 (0,73) | 3,75 (0,75) | 5,56 (0,74) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,64 [0,77; 4,50] | | 1,81 [-0,10; 3,73] | |
| p-Wert | 0,0055 | | 0,0637 | |

LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen.; LOCF: *Last observation carried forward*

Im Rahmen der Studien MCP-103-302 und Lin-MD-31 wurde die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D bestimmt (vgl. 4.2.5.1). Die Auswertung des EQ-5D-Fragebogens, bestehend aus 5 Fragen, erfolgte mittels des EQ-5D Utility Score sowie einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS).

Bei der Betrachtung des EQ-5D Utility Score kann bei beiden Studien eine signifikante Überlegenheit der Linaclotid plus ISB-Behandlung im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen werden. Ausgenommen ist die Subskala „Beeinträchtigung der Aktivität“. Hier konnte bei der Studie Lin-MD-31 ein numerischer Vorteil von Linaclotid gezeigt werden. Bei der visuellen Analogskala kann während der Studie MCP-103-302 eine signifikante Besserung der Lebensqualität bei Linaclotid-behandelten Patienten nachgewiesen werden, bei der Studie Lin-MD-31 ist ein numerischer Vorteil von Linaclotid angezeigt.

*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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

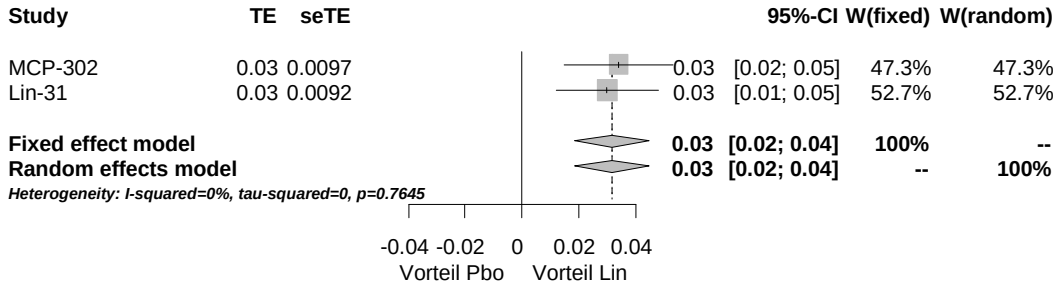



Abbildung 87: EQ-5D Utility Score (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) < 0,0001

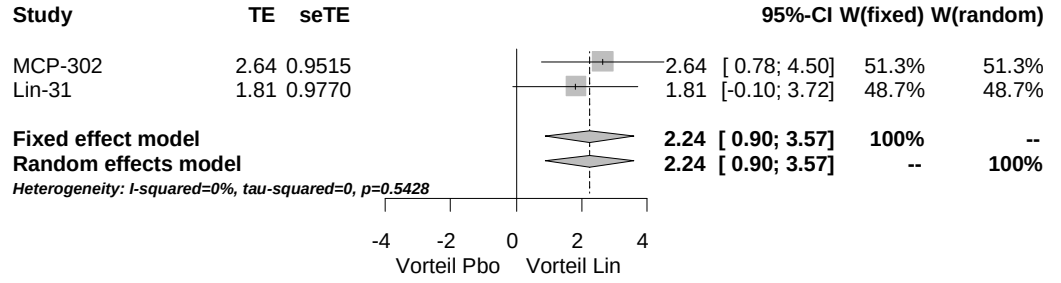



Abbildung 88: EQ-5D Visuelle Analog Skala (VAS) (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,001; p-Wert (Random effects model) = 0,001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt.

Alle durchgeführten Metaanalysen zum EQ-5D zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit bei guter Homogenität ($p_Q > 0,2$).

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

#### 4.3.1.3.2.3 Short Form-12 Health Survey (SF-12)

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 4-79: Operationalisierung des SF-12 Fragebogens

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Mit dem *Short Form-12 Health Survey* (SF-12) steht eine ökonomische Kurzform des SF- 36 zur Verfügung. Dieser weit verbreitete Fragebogen umfasst 8 Domänen: Vitalität, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Wohlbefinden. Diese 8 Domänen werden zusammenfassend in körperliche (*physical component summary* – PCS) und mentale (*mental component summary* – MCS) Gesundheit dargestellt und haben einen Score von 0-100, wobei ein hoher Score eine bessere Lebensqualität bezeichnet.<br>Der SF-12 Fragebogen wurde von den Studienteilnehmern selbst an folgenden Terminen ausgefüllt:<br>Randomisierung, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26 (Ende der Behandlung). In diesem Dossier sind die Ergebnisse nach 12 Wochen und 26 Wochen dargestellt. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302, ohne die Auswertung nach 26 Wochen |

*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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-12 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (LOCF-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Short Form-12 Health Survey (SF-12)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung vs. Baseline – SF-12 Component Summary Score (LOCF)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| MCS (12 Wochen) | | | | |
| n | 396 | 395 | 388 | 400 |
| Baseline MW (SD) | 46,61 (10,28) | 45,15 (11,20) | 46,00 (11,25) | 46,37 (10,57) |
| 12 Wochen MW (SD) | 47,81 (10,55) | 49,22 (9,66) | 48,10 (10,51) | 49,84 (9,02) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 1,28 (0,47) | 3,44 (0,47) | 1,70 (0,47) | 3,31 (0,46) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,17 [0,98; 3,36] | | 1,60 [0,41; 2,80] | |
| p-Wert | 0,0004 | | 0,0086 | |
| MCS (26 Wochen) | | | | |
| n | 396 | 395 | | |
| Baseline MW (SD) | 46,61 (10,28) | 45,15 (11,20) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 47,85 (10,55) | 49,06 (9,82) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 1,46 (0,47) | 3,43 (0,47) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,98 [0,78; 3,17] | | | |
| p-Wert | 0,0012 | | | |
| PCS (12 Wochen) | | | | |
| n | 396 | 395 | 388 | 400 |
| Baseline MW (SD) | 45,88 (8,34) | 46,71 (8,64) | 45,98 (8,88) | 45,38 (8,86) |
| 12 Wochen MW (SD) | 49,39 (7,79) | 51,36 (7,67) | 50,06 (7,94) | 50,95 (7,46) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 3,13 (0,34) | 4,64 (0,34) | 4,21 (0,35) | 5,40 (0,35) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,51 [0,65; 2,36] | | 1,18 [0,29; 2,08] | |
| p-Wert | 0,0006 | | 0,0097 | |
| PCS (26 Wochen) | | | | |
| n | 396 | 395 | | |
| Baseline MW (SD) | 45,88 (8,34) | 46,71 (8,64) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 49,44 (8,04) | 51,29 (7,83) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 3,24 (0,35) | 4,64 (0,35) | | |

| **Änderung vs. Baseline – SF-12 Component Summary Score (LOCF)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,39 [0,49; 2,29] | | | |
| p-Wert | 0,0025 | | | |
| LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.<br>SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen.<br>MCS: mental component summary; PCS: Physical component summary | | | | |

Mit dem SF-12, als ökonomische Kurzform des SF- 36, steht ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten zur Verfügung. Im Rahmen der Phase-III-Studien kam dieser validierte Fragebogen zum Einsatz (vgl. 4.2.5.1).

Linaclotid plus ISB-behandelte Patienten zeigen eine deutliche Verbesserung der mentalen (MCS *mental component summary*) sowie der physischen (PCS *physical component summary*) Komponente des SF-12. Bei allen dargestellten Analysen konnte ein signifikant überlegener Effekt der Therapie mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB nachgewiesen 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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

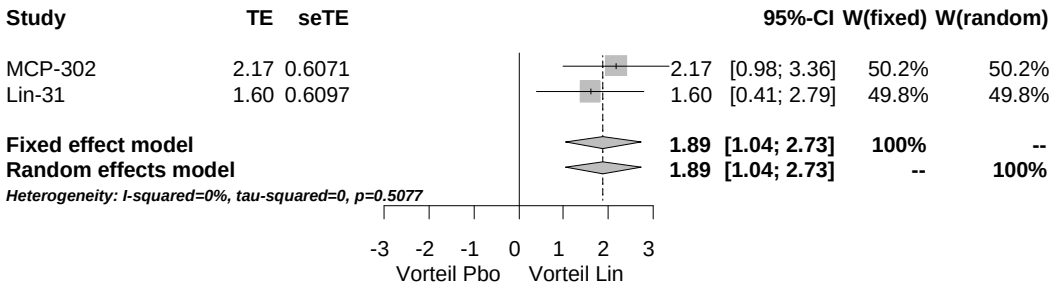



Abbildung 89: SF-12 MCS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

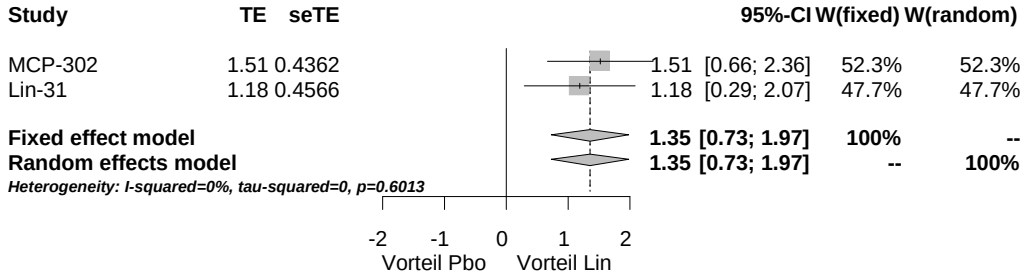



Abbildung 90: SF-12 PCS (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt.

Alle durchgeführten Metaanalysen zum SF-12-Fragebogen zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit (p-Wert < 0,0001) bei guter Homogenität.

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

#### 4.3.1.3.2.4 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C (WPAI: IBS-C) – 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 4-82: Operationalisierung der WPAI:IBS-C

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Der WPAI: IBS-C (*Work Productivity And Activity Impairment Questionnaire For IBS-C*) ist ein Messinstrument, um die Auswirkungen des RDS-O auf die Fähigkeit der Patienten zu arbeiten und ihrer normalen Aktivitäten nachzugehen, zu erfassen. Der Fragebogen wurde von den Patienten zur Randomisierung, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 26 (Ende der Behandlung) ausgefüllt. Er enthält Fragen zu Absentismus, Presentismus, Beeinträchtigung der täglichen Aktivität und Auswirkungen der Erkrankung auf die Produktivität.<br>Es werden nur Studienteilnehmer berücksichtigt, die berufstätig sind.<br>Eine hohe Punktzahl beschreibt eine hohe Beeinträchtigung der Patienten durch RDS-Symptome. |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302 ohne die Auswertung nach 16, 20 und 26 Wochen. |

*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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI:IBS-C 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302 und Lin-MD-31) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population (LOCF-Ansatz) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for IBS-C (WPAI: IBS-C)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - WPAI:IBS-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Änderung vs. Baseline WPAI Fragebogen (LOCF)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| Absentismus (Fehltage bei der Arbeit in %) (12 Wochen) | | | | |
| n | 240 | 256 | 227 | 241 |
| Baseline MW (SD) | 2,74 (7,58) | 3,46 (11,60) | 2,54 (8,33) | 2,70 (6,71) |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,15 (6,91) | 1,34 (7,13) | 1,92 (7,75) | 2,24 (8,39) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,81 (0,48) | -1,79 (0,46) | -0,97 (0,56) | -0,70 (0,54) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,99 [-2,19; 0,22] | | 0,27 [-1,13; 1,67] | |
| p-Wert | 0,1074 | | 0,7053 | |
| Absentismus (Fehltage bei der Arbeit in %) (26 Wochen) | | | | |
| n | 241 | 258 | | |
| Baseline MW (SD) | 2,74 (7,58) | 3,46 (11,60) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 2,08 (7,39) | 1,90 (9,04) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,23 (0,58) | -1,44 (0,56) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,21 [-1,67; 1,24] | | | |
| p-Wert | 0,7733 | | | |
| Presentismus (Gefühl der Einschränkung bei der Arbeit in %) (12 Wochen) | | | | |
| n | 250 | 266 | 233 | 251 |
| Baseline MW (SD) | 32,63 (25,43) | 33,01 (26,24) | 33,69 (25,31) | 34,02 (25,41) |
| 12 Wochen MW (SD) | 21,20 (22,27) | 15,68 (21,40) | 19,87 (21,57) | 16,61 (21,24) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -10,99 (1,35) | -16,77 (1,29) | -12,97 (1,38) | -16,48 (1,32) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -5,78 [-9,17; -2,40] | | -3,52 [-7,00; -0,04] | |
| p-Wert | 0,0009 | | 0,0477 | |
| Presentismus (Gefühl der Einschränkung bei der Arbeit in %) (26 Wochen) | | | | |
| n | 251 | 266 | | |
| Baseline MW (SD) | 32,63 (25,43) | 33,01 (26,24) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 21,31 (22,86) | 15,53 (21,10) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -11,36 (1,38) | -17,27 (1,33) | | |

| **Änderung vs. Baseline WPAI Fragebogen (LOCF)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -5,91 [-9,38; -2,45] | | | |
| p-Wert | 0,0009 | | | |
| Auswirkungen der Erkrankung auf die Produktivität in % (Absentismus + Presentismus) (12 Wochen) | | | | |
| n | 240 | 256 | 227 | 241 |
| Baseline MW (SD) | 34,21 (26,22) | 34,93 (27,47) | 34,89 (26,23) | 35,70 (25,69) |
| 12 Wochen MW (SD) | 22,98 (23,50) | 15,82 (22,29) | 21,18 (22,14) | 17,92 (22,37) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -10,69 (1,43) | -18,32 (1,37) | -13,20 (1,47) | -16,86 (1,41) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -7,63 [-11,21; -4,06] | | -3,66 [-7,37; 0,05] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0531 | |
| Auswirkungen der Erkrankung auf die Produktivität in % (Absentismus + Presentismus) (26 Wochen) | | | | |
| n | 241 | 258 | | |
| Baseline MW (SD) | 34,21 (26,22) | 34,93 (27,47) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 23,03 (23,99) | 15,76 (22,09) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -11,41 (1,47) | -18,96 (1,40) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -7,55 [-11,22; -3,88] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |
| Beeinträchtigung der täglichen Aktivität in % (12 Wochen) | | | | |
| n | 390 | 390 | 383 | 394 |
| Baseline MW (SD) | 39,95 (26,01) | 39,46 (26,71) | 40,03 (25,82) | 40,79 (26,00) |
| 12 Wochen MW (SD) | 25,67 (24,28) | 19,49 (22,98) | 23,99 (24,32) | 20,84 (23,41) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -14,03 (1,14) | -20,02 (1,14) | -15,38 (1,18) | -18,90 (1,16) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -5,99 [-8,90; -3,08] | | -3,52 [-6,54; -0,50] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0223 | |
| Beeinträchtigung der täglichen Aktivität in % (26 Wochen) | | | | |
| n | 390 | 390 | | |
| Baseline MW (SD) | 39,95 (26,01) | 39,46 (26,71) | | |
| 26 Wochen MW (SD) | 27,08 (25,63) | 20,18 (23,76) | | |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -12,73 (1,21) | -19,42 (1,21) | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -6,69 [-9,78; -3,61] | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | |

| **Änderung vs. Baseline WPAI Fragebogen (LOCF)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** |
| LSM, LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden durch ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet. | | | | |
| SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Anzahl der Patienten, die sowohl in der Vorbehandlungsphase (Baseline-Wert) als auch in der Behandlungsphase Analyse-Werte aufwiesen. | | | | |

Die Dimensionen des WPAI:IBS-C Fragebogens ermöglichen die Erfassung der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der RDS-O-Patienten bei der Arbeit und in der Freizeit. In Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen dargestellt. In Bezug auf Absentismus kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. In Bezug auf die übrigen Parameter führt die Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB zu einer deutlichen, signifikanten Besserung. RDS-O-Patienten sind weniger in ihrer Produktivität am Arbeitsplatz eingeschränkt und können besser ihren täglichen Aktivitäten in der Freizeit nachgehen.

*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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

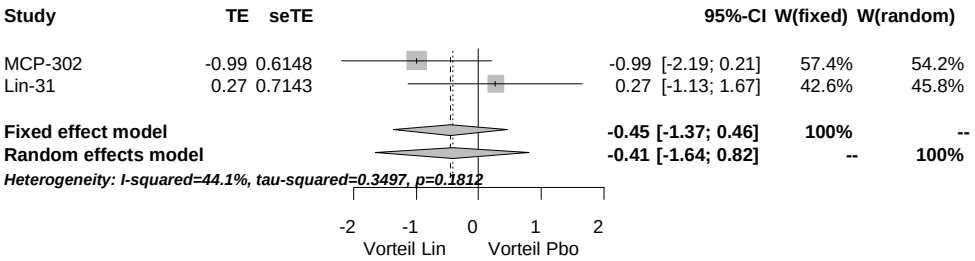



Abbildung 91: WPAI:IBS-C Absentismus (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,3301; p-Wert (Random effects model) = 0,5112

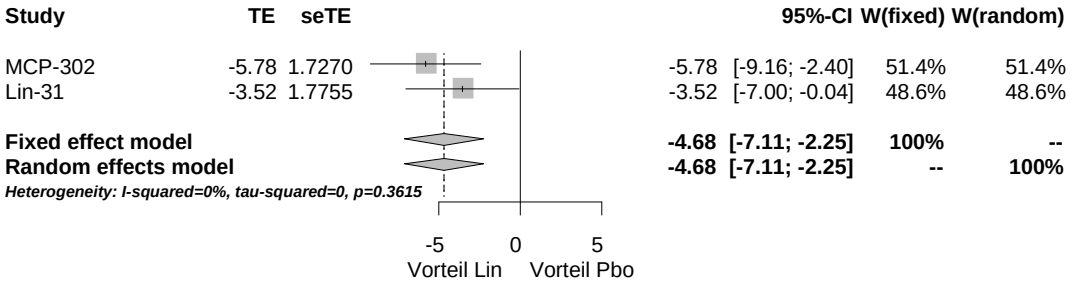



Abbildung 92: WPAI:IBS-C Presentismus (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,0002; p-Wert (Random effects model) = 0,0002

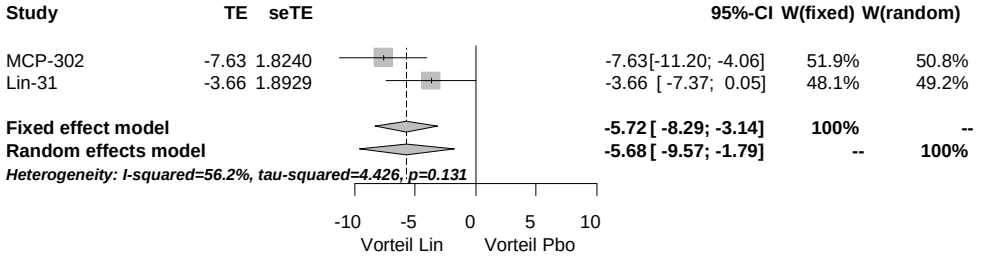



Abbildung 93: WPAI:IBS-C Auswirkungen der Erkrankung auf die Produktivität (Absentismus + Presentismus) (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0042

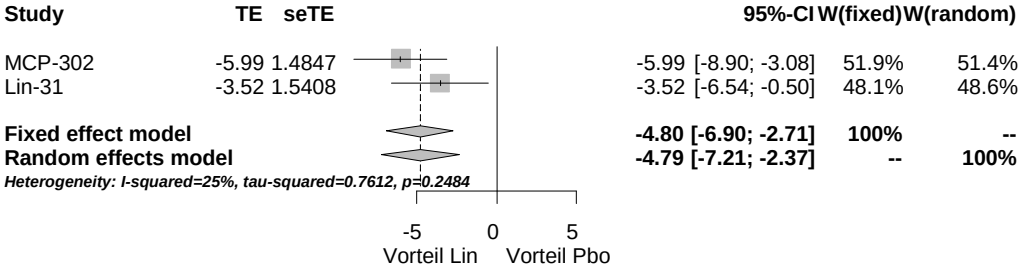



Abbildung 94: WPAI:IBS-C Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001; p-Wert (Random effects model) = 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt.

Die Metaanalyse für Absentismus zeigt deutlich, dass zwischen den Studien eine Heterogenität besteht ($p_Q$= 0,1812). Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet. Demnach ist eine metaanalytische Zusammenfassung nicht angezeigt.

Die Metaanalysen bezüglich Presentismus, Beeinträchtigung der täglichen Aktivität und Auswirkung der Erkrankung auf die Produktivität zeigen, dass ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Linaclotid plus ISB gegenüber einer Behandlung mit der zVT besteht. Sowohl das *Fixed effect model* als auch das *Random effects model* zeigten eine signifikante Überlegenheit bei guter Homogenität bei Presentismus und Beeinträchtigung der täglichen Aktivität. Bei dem Zielparameter Auswirkung der Erkrankung auf die Produktivität liegt eine Heterogenität bei Betrachtung des $p_Q$-Wertes zwischen den Studien vor. Aufgrund der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann jedoch eine akzeptable Homogenität angenommen werden.

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

#### 4.3.1.3.3 Endpunkt Nebenwirkungen– 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 4-85: Operationalisierung der Nebenwirkungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapie-Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden während der gesamten Studiendauer GCP-konform dokumentiert. In diesem Dossier sind die Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die zeitgleich mit der Anwendung der Studienmedikation auftraten, dargestellt. Unerwünschte Ereignisse, die vor der Behandlungsphase bekannt waren und sich nach Gabe der Studienmedikation nicht verschlimmerten, wurden nicht den Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen zugeordnet. |
| Lin-MD-31 | Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapie-Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden während gesamten Studiendauer GCP-konform dokumentiert. In diesem Dossier sind die Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die zeitgleich mit der Anwendung der Studienmedikation auftraten, dargestellt. Unerwünschte Ereignisse, die vor der Behandlungsphase bekannt waren und sich nach Gabe der Studienmedikation nicht verschlimmerten, wurden nicht den Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen zugeordnet. |
| MCP-103-202 | Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapie-Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden während gesamten Studiendauer GCP-konform dokumentiert. In diesem Dossier sind die Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die zeitgleich mit der Anwendung der Studienmedikation auftraten, dargestellt. Unerwünschte Ereignisse, die vor der Behandlungsphase bekannt waren und sich nach Gabe der Studienmedikation nicht verschlimmerten, wurden nicht den Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen zugeordnet. |

*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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Nebenwirkungen 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt „Nebenwirkungen“ wurde wie geplant für die jeweilige Sicherheitspopulation ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation) 12 Wochen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=402)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=85)** |
| **Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse[26] (12 Wochen)** | | | | | | |
| Patienten n (%) | 187 (46,4) | 212 (52,7) | 210 (53) | 228 (56,2) | 35 (41,2) | 50 (58,8) |
| Differenz Lin – Pbo % | 6,3 | | 3,2 | | 17,6 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI][1] | 1,29 [0,98; 1,70] | | 1,13 [0,86; 1,50] | | 2,04 [1,11; 3,76] | |
| p-Wert[1] | 0,0725 | | 0,3737 | | 0,0221 | |
| **Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (26 Wochen)** | | | | | | |
| Patienten n (%) | 228 (56,6) | 263 (65,4) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 8,8 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI][1] | 1,45 [1,09; 1,93] | | | | | |
| p-Wert[1] | 0,0102 | | | | | |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse (12 Wochen)** | | | | | | |
| Patienten n (%) | 3 (0,7) | 0 | 2 (0,5) | 2 (0,5) | 0 | 1 (1,2) |
| Differenz Lin – Pbo % | -0,7 | | 0 | | 1,2 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI][1] | 0,14 [0,01; 2,76] | | 0,98 [0,14; 6,96] | | 3,04 [0,12; 75,57] | |
| p-Wert[1] | 0,1974 | | 0,98 | | 0,4984 | |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse (26 Wochen)** | | | | | | |
| Patienten n (%) | 7 (1,7) | 4 (1,0) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 0,7 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI][1] | 0,57 [0,17;1,96] | | | | | |
| p-Wert[1] | 0,3707 | | | | | |
| **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (12 Wochen)** | | | | | | |
| Patienten n (%) | 8 (2,0) | 37 (9,2) | 11 (2,8) | 32 (7,9) | 2 (2,4) | 3 (3,5) |

[26]Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte Ereignisse, die zeitgleich mit der Anwendung der Studienmedikation auftraten. Unerwünschte Ereignisse, die vor der Behandlungsphase bekannt waren und sich nach Gabe der Studienmedikation nicht verschlimmerten, wurden nicht den Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen zugeordnet.

| **Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation) 12 Wochen** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=402)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=85)** |
| Differenz Lin – Pbo % | 7,2 | | 5,1 | | 1,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI][1] | 5,01 [2,30;10,89] | | 2,99 [1,49; 6,03] | | 1,52 [0,25; 9,32] | |
| p-Wert[1] | < 0,0001 | | 0,0021 | | 0,652 | |
| **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (26 Wochen)** | | | | | | |
| Patienten n (%) | 10 (2,5) | 41 (10,2) | | | | |
| Differenz Lin – Pbo % | 7,7 | | | | | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI][1] | 4,46 [2,20; 9,04] | | | | | |
| p-Wert[1] | < 0,0001 | | | | | |

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: Sicherheitspopulation; OR: Odds ratio; KI: Konfidenzintervall

[1]Diese Effektschätzer mit Konfidenzintervall und p-Wert lagen im Studienbericht nicht vor. Daher wurden diese im Rahmen der Metaanalyse mit der Software R und der Prozedur „Metabin“ berechnet. Bei Vorliegen von Einfach-Null-Studien (kein Ereignis in einer der beiden Behandlungsgruppen) wurde vor den Berechnungen zu allen Zellenhäufigkeiten jeweils 0,5 addiert.

In Tabelle 4-87 sind Patienten mit Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, für die 12-wöchige Behandlungsphase dargestellt. Während der Phase-III-Studien sind Linaclotid plus ISB-behandelte Patienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abbrechen, signifikant häufiger, als Placebo plus ISB-behandelte Patienten. Das Auftreten von unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant verschieden. In der Phase-II-Studie gab es signifikant mehr Linaclotid plus ISB-Patienten, die ein unerwünschtes Ereignis berichteten, als Placebo plus ISB-Patienten. Kein Unterschied zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen für „schwere unerwünschte Ereignisse“ und „Therapie-Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“. Für die Studie MCP-103-302 wurden Nebenwirkungen auch über die gesamte Behandlungsdauer von 26 Wochen erfasst. Hier wurden signifikant mehr Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse bei Linaclotid plus ISB-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo plus ISB-behandelten Patienten berichtet. Der Unterschied der Linaclotid-behandelten Patienten mit Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, ist jedoch zwischen 12 Wochen und 26 Wochen sehr gering. Ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse scheint daher vor allem zu Beginn der Linaclotid-Behandlung aufzutreten.

In Tabelle 4-88 ist der prozentuale Anteil der Patienten gezeigt, die unter speziellen Nebenwirkungen litten, die gastrointestinalen Funktionsstörungen und ergänzend Infektionen und Störungen des ZNS zuzuordnen sind.

Tabelle 4-88: Patienten mit speziellen unerwünschten Ereignissen

| Patienten mit unerwünschten Ereignissen in % | MCP-103-302 (26 Wochen) | | MCP-103-302 (12 Wochen) | | Lin-MD-31 (12 Wochen) | | MCP-103-202 (12 Wochen) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pbo + ISB | Lin + ISB | Pbo + ISB | Lin + ISB | Pbo + ISB | Lin + ISB | Pbo + ISB | Lin + ISB |
| Gastrointestinale Funktionsstörungen | 19,6 | 33,8 | 14,6 | 28,6 | 16,9 | 31,8 | 18,8 | 24,7 |
| Diarrhö | 2,5 | 19,7 | 1,7 | 17,7 | 3,5 | 19,5 | 1,2 | 16,5 |
| Bauchschmerzen | 4,0 | 4,5 | 3,5 | 3,7 | 2,5 | 5,4 | 3,5 | 4,7 |
| Flatulenz | 2,2 | 3,7 | 1,7 | 3,2 | 1,5 | 4,9 | 4,7 | 3,5 |
| Abdominelle Distension | 1,5 | 2,2 | 1,2 | 1,5 | 0,8 | 2,2 | 5,9 | 1,2 |
| Infektionen[27] | 29,8 | 28,6 | 20,1 | 19,7 | 21 | 18,2 | 17,6 | 16,5 |
| Störungen des ZNS | 7,4 | 6,5 | 5,0 | 5,5 | 7,3 | 7,9 | 7,1 | 5,9 |

Diese Daten zeigen deutlich, dass ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Linaclotid plus ISB-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo plus ISB durch das vermehrte Auftreten gastrointestinaler Störungen, insbesondere Diarrhö begründet werden kann. Dies ist auf die lokale Wirkung von Linaclotid im Darm zurückzuführen. Das häufigste berichtete unerwünschte Ereignis war Diarrhö und damit verbundene Symptome, wie Bauchschmerzen, Flatulenz und abdominelle Distension. Diese sind jedoch für die Linaclotid-behandelten Patienten kaum stärker ausgeprägt; bei der Phase-II-Studie waren Flatulenz und abdominelle Distensionen bei Placebo-behandelten Patienten sogar häufiger. Außerdem zeigen diese Daten deutlich, dass ein vermehrtes Auftreten von gastrointestinalen Funktionsstörungen wie Diarrhö vor allem bei Beginn der Linaclotid-Behandlung auftreten. Der Unterschied der Patienten mit berichteter Diarrhö ist zwischen 26 Wochen (19,7 %) und 12 Wochen (17,7 %) nur 2 %.

In Bezug auf Infektionen, unabhängig von deren Art (Erreger, Lokalisation), oder Störungen des ZNS konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen 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.*

[27] Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, die unter "Infektionen" fallen, unabhängig von der Art der Infektion (Erreger, Lokalisation), wurden zusammengefasst.

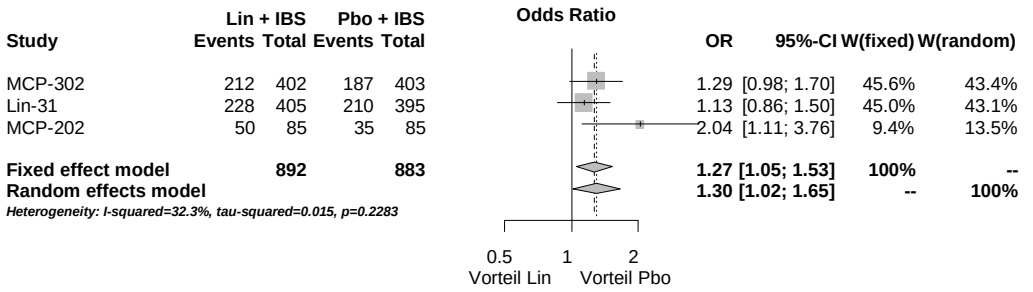



Abbildung 95: Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,0121, p-Wert (Random effects model) = 0,034

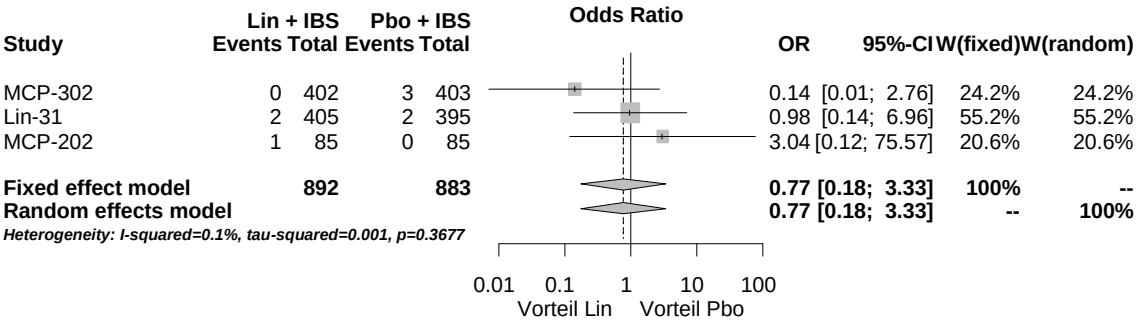



Abbildung 96: Schwere unerwünschte Ereignisse (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) = 0,7297 , p-Wert (Random effects model) = 0,7298

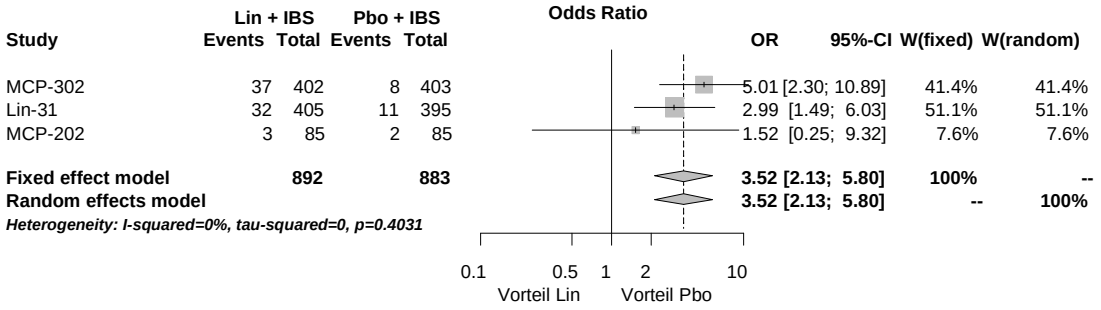



Abbildung 97: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt.

Die durchgeführten Metaanalysen zu „unerwünschte Ereignisse“ und „zum Studienabbruch führende unerwünschte Ereignisse“ zeigen einen signifikanten Vorteil der Behandlung Placebo plus ISB im Vergleich zu Linaclotid plus ISB bei guter Homogenität ($p_Q > 0,2$). Die

Metaanalyse zu „schwere unerwünschte Ereignisse“ zeigt bei guter Homogenität ($p_Q$= 0,3677) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

#### 4.3.1.3.4 Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte - RCT

##### 4.3.1.3.4.1 Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung – 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 4-89: Operationalisierung der Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MCP-103-302 | Die Behandlungszufriedenheit wurde beim Besuch der Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26 (Ende der Behandlung) mit Hilfe einer 5-Punkt-Ordinalskala und folgender Frage bestimmt: „Wie zufrieden sind Sie mit der Studienmedikation?“<br>1 = überhaupt nicht zufrieden<br>2 = ein wenig zufrieden<br>3 = mäßig zufrieden<br>4 = zufrieden<br>5 = sehr zufrieden<br>Dargestellt ist die Zufriedenheit nach 12 und 26 Wochen.<br>Die Befragung zur Therapie-Fortführung wurde am Ende der Behandlung durchgeführt. Folgende Frage wurde beantwortet und mittels 5-Punke-Ordinalskala beurteilt:<br>"Wenn Sie die Wahl hätten, mit welcher Wahrscheinlichkeit würden Sie die Therapie mit der Studienmedikation fortführen?"<br>1 = überhaupt nicht wahrscheinlich<br>2 = ein wenig wahrscheinlich<br>3 = mäßig wahrscheinlich<br>4 = wahrscheinlich<br>5 = Sehr wahrscheinlich |
| Lin-MD-31 | siehe MCP-103-302; Die Behandlungszufriedenheit wurde beim Besuch der Woche 2, 4, 8, 12 (Ende der Behandlung) erfasst. |
| MCP-103-202 | siehe MCP-103-302: Die Behandlungszufriedenheit und –Fortführung wurde in Woche 12, am Ende der Behandlung, erfasst. |

*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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCP-103-302 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lin-MD-31 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| MCP-103-202 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für alle relevanten RCT (MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202) als niedrig eingestuft. In diesen randomisierten, doppelblinden Studien waren die Endpunkterheber (hier: Patienten) entsprechend verblindet. Der Endpunkt wurde wie geplant für die jeweilige ITT-Population, wie in den folgenden Tabellen angegeben, ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse in den vorliegenden Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers berichtet sind. Auch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte sind nicht bekannt, so dass das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingestuft werden kann.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapie-Zufriedenheit und –Fortführung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Änderung versus Baseline - Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Therapie-Zufriedenheit (OC)** | **MCP-103-302** | | **Lin-MD-31** | | **MCP-103-202** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| 12 Wochen | | | | | | |
| n | 336 | 326 | 369 | 375 | 54 | 61 |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,3 (1,4) | 3,5 (1,3) | 2,4 (1,4) | 3,3 (1,4) | 2,78 (1,48) | 3,74 (1,25) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,1 [0,9; 1,3] | | 0,9 [0,7; 1,1] | | 0,92 [0,42; 1,42] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0004 | |
| 26 Wochen | | | | | | |
| n | 305 | 294 | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) Ende der Behandlung | 2,3 (1,4) | 3,6 (1,3) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,3 [1,1; 1,5] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden mittels ANOVA-Modell berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Bewertung der Therapie-Zufriedenheit.

| Therapie-Fortführung | MCP-103-302 (LOCF) | | Lin-MD-31 (LOCF) | | MCP-103-202 (OC) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pbo + ISB (N=403)** | **Lin + ISB (N=401)** | **Pbo + ISB (N=395)** | **Lin + ISB (N=405)** | **Pbo + ISB (N=85)** | **Lin + ISB (N=84)** |
| 12 Wochen | | | | | | |
| n | | | 368 | 373 | 54 | 61 |
| 12 Wochen MW (SD) Ende der Behandlung | | | 3,4 (1,5) | 3,7 (1,5) | 2,94 (1,60) | 3,95 (1,31) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | | | 0,3 [0,1; 0,5] | | 0,95 [0,4; 1,49] | |
| p-Wert | | | 0,0044 | | 0,0007 | |
| 26 Wochen | | | | | | |
| n | 363 | 366 | | | | |
| 26 Wochen MW (SD) Ende der Behandlung | 3,1 (1,7) | 3,8 (1,5) | | | | |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 0,7 [0,4; 0,9] | | | | | |
| p-Wert | < 0,0001 | | | | | |

LSM-Differenz + KI sowie p-Wert wurden mittels ANOVA-Modell berechnet.

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler des LSM (*standard error of LS Mean*); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*Least squares mean*); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; ITT: *intention to treat;* Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; n: Patienten mit Bewertung der Therapie-Fortführung; LOCF: *Last observation carried forward;* OC*: Observed Cases*

In den durchgeführten Studien MCP-103-302, Lin-MD-31 und MCP-103-202 waren Linaclotid plus ISB-behandelte Patienten mit Ihrer Therapie zufriedener als Placebo plus ISB-behandelte Patienten. Dieser Effekt war in allen Studien signifikant.

Ebenso würden Linaclotid plus ISB-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo plus ISB ihre Therapie nach Beenden der Behandlungsphase fortführen. Auch dieser Effekt war in allen Studien signifikant.

*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.*

**Meta-Analysen für Änderung versus Baseline-Analysen aus RCT; Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB**

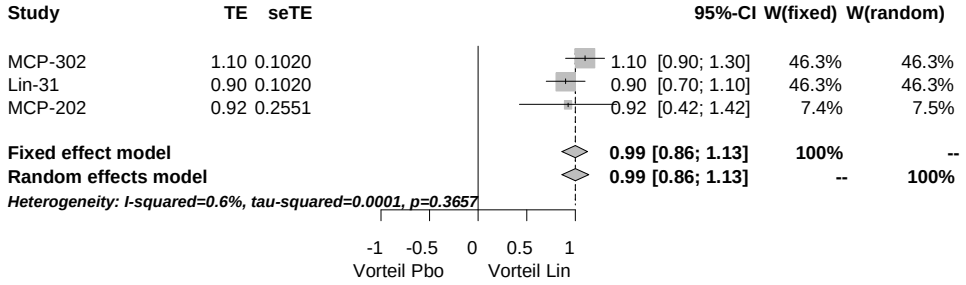



Abbildung 98: Therapiezufriedenheit (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) < 0,0001

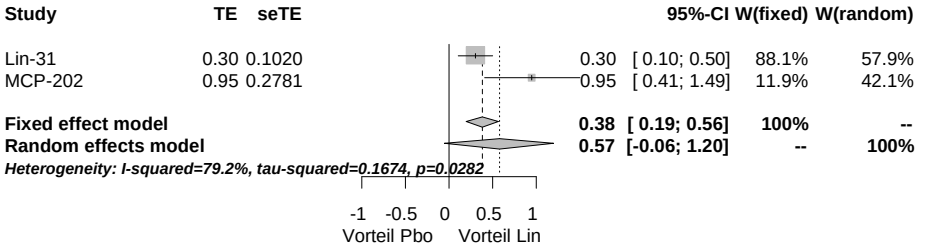



Abbildung 99: Therapiefortführung (12 Wochen); p-Wert (Fixed effect model) < 0,0001, p-Wert (Random effects model) = 0,0739

Es wurden Metaanalysen für die Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202, wie in 4.2.5.3 beschrieben, durchgeführt.

Die durchgeführte Metaanalyse zu „Therapiezufriedenheit“ zeigt eine signifikante Überlegenheit der Behandlung Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB bei guter Homogenität ($p_Q$= 0,3657).

In die Metaanalyse zu „Therapiefortführung“ wurden nur die Studien mit einer Dauer von 12 Wochen (Lin-MD-31 und MCP-103-202) eingeschlossen. Die Studie MCP-103-302 wurde nicht in der Metaanalyse berücksichtigt, da die Behandlungsphase dieser Studie 26 Wochen andauerte, so dass die Patienten die „Therapiefortführung“ nach 26 Monaten beurteilten.

Die durchgeführte Metaanalyse zeigt einen deutlichen Vorteil für Linaclotid plus ISB. Eine Heterogenität ($p_Q$= 0,0282) tritt zwischen den eingeschlossenen Studien auf. Wegen der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann die Homogenität jedoch als akzeptabel eingestuft werden.

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

#### 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*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.*

In diesem Dossier werden die Subgruppenanalysen der gepoolten Patientendaten aus den Phase-III-Studien (MCP-103-302, Lin-MD-31) für Alter und Geschlecht der primären und sekundären Zielparameter (EU und US) dargestellt [41, 42]. Diese Subgruppenanalysen basieren auf individuellen Patientendaten, welche die höhere Aussagesicherheit im Vergleich zu anders durchgeführten Subgruppenanalysen (z.B. Metaanalyse) aufweisen. Sowohl im EPAR als auch im Studienbericht werden diese Subgruppen nach Alter und Geschlecht der gepoolten Patientendaten als a priori definiert beschrieben [1].

Tabelle 4-92: Responderanalysen zur Subgruppe: Geschlecht

| **Responderanalysen Geschlecht** | **Pooled weiblich** | | **Pooled männlich** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| **12 Wochen Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 125 (17,66) | 287 (39,05) | 14 (15,73) | 21 (30,00) |
| Non-Responder n(%) | 583 (82,34) | 448 (60,95) | 75 (84,27) | 49 (70,00) |
| Differenz Lin – Pbo % | 21,39 | | 14,27 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,00 [2,35; 3,83] | | 2,26 [1,03; 4,96] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0427 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **9/12 Wochen Responderrate APC 3+1** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 29 (4,1) | 91 (12,4) | 3 (3,4) | 9 (12,9) |
| Non-Responder n(%) | 679 (95,9) | 644 (87,6) | 86 (96,6) | 61 (87,1) |
| Differenz Lin – Pbo % | 8,3 | | 9,5 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,33 [2,15; 5,14] | | 4,93 [1,25; 19,38] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0141 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate APC +1** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 125 (17,7) | 257 (35,0) | 14 (15,7) | 14 (20,0) |
| Non-Responder n(%) | 583 (82,3) | 478 (65,0) | 75 (84,3) | 56 (80,0) |
| Differenz Lin – Pbo % | 17,3 | | 4,3 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,55 [1,99; 3,26] | | 1,38 [0,60; 3,17] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,4557 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **12 Wochen Responderrate – Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 288 (40,68) | 408 (55,51) | 32 (35,96) | 31 (44,29) |
| Non-Responder n(%) | 420 (59,32) | 327 (44,49) | 57 (64,04) | 39 (55,71) |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,83 | | 8,33 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,83 (1,49; 2,26] | | 1,41 [0,72; 2,77] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,3258 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate Abdominelle Schmerzen** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |

| **Responderanalysen Geschlecht** | **Pooled weiblich** | | **Pooled männlich** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| Responder n (%) | 255 (36,0) | 372 (50,6) | 32 (36) | 27 (38,6) |
| Non-Responder n(%) | 453 (64,0) | 363 (49,4) | 57 (64,0) | 43 (61,4) |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,6 | | 2,6 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,83 [1,48; 2,27] | | 1,09 [0,56; 2,14] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,8103 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **9/12 Wochen Responderrate Abdominelle Schmerzen** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 166 (23,4) | 275 (37,4) | 20 (22,5) | 20 (28,6) |
| Non-Responder n(%) | 542 (76,6) | 460 (62,6) | 69 (77,5) | 50 (71,4) |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,0 | | 6,1 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,96 [1,56; 2,46] | | 1,38 [0,65; 2,93] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,4078 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate CSBM +1 Responder** | | | | |
| | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 189 (26,7) | 362 (49,3) | 19 (21,3) | 26 (37,1) |
| Non-Responder n(%) | 519 (73,3) | 373 (50,7) | 70 (78,7) | 44 (62,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 22,6 | | 15,8 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,69 [2,15; 3,35] | | 2,10 [1,04; 4,23] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0301 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **9/12 Wochen Responderrate CSBM 3+1** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Responder n (%) | 41 (5,8) | 137 (18,6) | 4 (4,5) | 14 (20,0) |
| Non-Responder n(%) | 667 (94,2) | 598 (81,4) | 85 (95,5) | 56 (80,0) |
| Differenz Lin – Pbo % | 12,8 | | 15,5 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,79 [2,62; 5,49] | | 5,79 [1,77; 18,96] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0014 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |

p-Werte, Odds ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

Die Berechnung der p-Werte der Interaktionstests erfolgten mittels logistischer Regression.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: intention to treat

Tabelle 4-93: Änderung versus Baseline-Analysen zu Subgruppe: Geschlecht

| **Änderung versus Baseline Geschlecht** | **Pooled weiblich** | | **Pooled männlich** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| **Änderung der CSBM-Frequenz (CSBM/Woche) innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Baseline MW (SD) | 0,20 (0,44) | 0,19 (0,42) | 0,40 (0,67) | 0,24 (0,52) |
| 12 Wochen MW (SD) | 0,95 (1,40) | 2,57 (2,93) | 1,09 (1,52) | 2,54 (3,84) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,67 (0,10) | 2,22 (0,10) | 0,56 (0,34) | 2,15 (0,37) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,55 [1,32; 1,78] | | 1,59 [0,70; 2,48] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0006 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der Stuhlkonsistenz innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 598 | 630 | 71 | 62 |
| Baseline MW (SD) | 2,34 (1,00) | 2,28 (1,01) | 2,41 (0,94) | 2,69 (1,22) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,00 (0,94) | 4,38 (1,25) | 3,27 (0,94) | 4,46 (1,44) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,60 (0,05) | 2,00 (0,05) | 0,74 (0,15) | 1,81 (0,16) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,40 [1,28; 1,51] | | 1,06 [0,68; 1,45] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung des mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 598 | 630 | 71 | 62 |
| Baseline MW (SD) | 3,50 (0,78) | 3,58 (0,78) | 3,50 (0,82) | 3,52 (0,80) |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,82 (0,76) | 2,21 (0,80) | 2,76 (0,83) | 2,40 (0,96) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,63 (0,03) | -1,28 (0,03) | -0,71 (0,11) | -1,09 (0,12) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,65 [-0,73; -0,56] | | -0,38 [-0,67; -0,09] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0112 | |
| p-Wert des Interaktionstest | 0,0425 | | | |
| **Änderung der Blähungen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Baseline MW (SD) | 6,60 (1,85) | 6,75 (1,81) | 5,67 (1,72) | 5,94 (1,76) |
| 12 Wochen MW (SD) | 5,46 (2,21) | 4,69 (2,27) | 4,69 (2,06) | 4,20 (2,46) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,03 (0,08) | -1,91 (0,08) | -1,03 (0,22) | -1,73 (0,23) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,88 [-1,07; -0,69] | | -0,70 [-1,25; -0,14] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0146 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der SBM-Frequenz (SBM/Woche) innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |

| **Änderung versus Baseline Geschlecht** | **Pooled weiblich** | | **Pooled männlich** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| Baseline MW (SD) | 1,79 (1,35) | 1,85 (1,38) | 2,02 (1,61) | 1,74 (1,26) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,03 (2,22) | 5,90 (4,29) | 3,51 (3,17) | 5,26 (4,44) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 1,14 (0,14) | 3,97 (0,14) | 1,33 (0,46) | 3,33 (0,49) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,82 [2,49; 3,15] | | 2,01 [0,81; 3,20) | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0012 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der abdominellen Schmerzen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Baseline MW (SD) | 5,59 (1,70) | 5,65 (1,71) | 5,48 (1,83) | 5,50 (1,53) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,40 (2,12) | 3,64 (2,11) | 4,30 (2,15) | 3,90 (2,28) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,06 (0,08) | -1,85 (0,07) | -1,14 (0,22) | -1,56 (0,23) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,80 [-0,97; -0,62] | | -0,42 [-0,99; 0,14] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,1401 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der abdominellen Beschwerden innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Baseline MW (SD) | 6,05 (1,67) | 6,18 (1,66) | 5,64 (1,74) | 5,77 (1,49) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,82 (2,07) | 4,09 (2,11) | 4,53 (2,08) | 4,08 (2,17) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,12 (0,08) | -1,93 (0,08) | -1,12 (0,21) | -1,66 (0,23) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,81 [-0,99; -0,63] | | -0,54 [-1,09; 0,01] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0546 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Prozentuale Änderung der Tage ohne abdominelle Schmerzen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 708 | 735 | 89 | 70 |
| Baseline MW (SD) | 2,00 (6,33) | 2,22 (7,01) | 0,95 (4,68) | 0,59 (2,24) |
| 12 Wochen MW (SD) | 6,99 (17,21) | 12,39 (23,84) | 6,68 (18,12) | 10,60 (23,46) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE)[a] | -0,16 (0,04) | 0,08 (0,04) | 0,04 (0,10) | 0,09 (0,11) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI][a] | 0,23 [0,14; 0,32] | | 0,06 [-0,21; 0,32] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,6805 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **EQ-5D VAS** | | | | |
| N | 695 | 725 | 86 | 67 |
| Baseline MW (SD) | 73,92 (17,32) | 73,58 (18,02) | 72,87 (17,24) | 72,40 (16,86) |
| 12 Wochen MW (SD) | 78,40 (61,93) | 80,40 (16,57) | 76,05 (18,76) | 77,34 (16,46) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 3,96 (0,59) | 6,14 (0,58) | 1,93 (1,71) | 3,81 (1,86) |

| **Änderung versus Baseline Geschlecht** | **Pooled weiblich** | | **Pooled männlich** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,18 [0,78; 3,58] | | 1,88 [-2,59; 6,35] | |
| p-Wert | 0,0023 | | 0,4077 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **EQ-5D Utility Index Score** | | | | |
| N | 696 | 725 | 86 | 68 |
| Baseline MW (SD) | 0,76 (0,15) | 0,76 (0,16) | 0,77 (0,15) | 0,75 (0,16) |
| 12 Wochen MW (SD) | 0,81 (0,15) | 0,84 (0,13) | 0,79 (0,15) | 0,83 (0,15) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,048 (0,006) | 0,078 (0,006) | 0,018 (0,017) | 0,070 (0,019) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 0,030 [0,016; 0,043] | | 0,052 [0,007; 0,097] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0245 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **IBS-QoL Gesamtwert** | | | | |
| N | 662 | 680 | 79 | 67 |
| Baseline MW (SD) | 61,63 (21,33) | 60,45 (20,10) | 64,59 (18,39) | 62,65 (20,85) |
| 12 Wochen MW (SD) | 75,04 (19,66) | 78,60 (18,52) | 74,08 (19,51) | 77,69 (20,45) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 13,59 (0,68) | 17,85 (0,68) | 9,08 (1,89) | 13,73 (1,98) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 4,26 [2,64; 5,88] | | 4,65 [-0,23; 9,52] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0617 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI, p-Wert und p-Wert des Interaktionstests wurden durch ANCOVA-Modelle berechnet.

SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler des LSM (standard error of LS Mean); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (Least squares mean); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population (Patienten mit Baselinewert und Wert während der Behandlungsphase); ITT: intention to treat; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo

[a] Da nicht davon auszugehen ist, dass dieser Parameter normalverteilt ist, wurden die Werte in eine Rangordnung überführt. Dazu wurden sowohl die Baseline-Werte, als auch die Änderung bezüglich der Baseline sortiert und die Werte durch ihre entsprechenden Rangwerte ersetzt (siehe Studienbericht).

Wie in Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93 dargestellt, zeigten sich für alle untersuchten Zielparameter gleichgerichtete Effekte in den Subgruppen zu Geschlecht, die jedoch bei Männern teilweise nur auf einen numerischen Vorteil für Linaclotid hinwiesen. Dies kann vor allem auf die kleine Patientenzahl zurückgeführt werden, da deutlich weniger Männer als Frauen in die Studien eingeschlossen worden sind.

Bei dem Zielparameter „Schwere des mit Anstrengung verbundenen Pressens beim Stuhlgang“ ergab die Berechnung des Interaktionstests einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert=0,0425). Aufgrund der gleichgerichteten, signifikanten Effekte der Subgruppen und der Gesamtpopulation kann dieses Ergebnis als nicht relevant für den Nachweis des Zusatznutzens eingestuft werden.

Tabelle 4-94: Responderanalysen zu Subgruppe: Alter

| **Responderanalysen Alter** | **Pooled <65** | | **Pooled ≥65** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| **6/12 Wochen Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 131 (17,37) | 292 (38,27) | 8 (18,60) | 16 (38,10) |
| Non-Responder n(%) | 623 (82,63) | 471 (61,73) | 35 (81,40) | 26 (61,90) |
| Differenz Lin – Pbo % | 20,90 | | 19,50 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,95 [2,32; 3,74] | | 3,15 [1,03; 9,64] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0480 | |
| p-Wert des Interaktionstest | 0,0226 | | | |
| **9/12 Wochen Responderrate APC 3+1** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 28 (3,7) | 94 (12,3) | 4 (9,3) | 6 (14,3) |
| Non-Responder n(%) | 726 (96,3) | 669 (87,7) | 39 (90,7) | 36 (85,7) |
| Differenz Lin – Pbo % | 8,6 | | 5,0 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 3,61 [2,33; 5,58] | | 2,30 [0,49; 10,81] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,3275 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate APC +1** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 129 (17,1) | 255 (33,4) | 10 (23,3) | 16 (38,1) |
| Non-Responder n(%) | 625 (82,9) | 508 (66,6) | 33 (76,7) | 26 (61,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 16,3 | | 14,8 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,44 [1,91; 3,11] | | 2,96 [0,99; 8,90] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0547 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate – Abdominelle Schmerzen und Beschwerden** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 300 (39,79) | 416 (54,52) | 20 (46,51) | 23 (54,76) |
| Non-Responder n(%) | 454 (60,21) | 347 (45,48) | 23 (53,49) | 19 (45,24) |
| Differenz Lin – Pbo % | 14,73 | | 8,25 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,82 [1,48; 2,23] | | 1,38 [0,58; 3,28] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,4644 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate Abdominelle Schmerzen** | | | | |

| **Responderanalysen Alter** | **Pooled <65** | | **Pooled ≥65** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 268 (35,5) | 376 (49,3) | 19 (44,29 | 23 (54,8) |
| Non-Responder n(%) | 486 (64,5) | 387 (50,7) | 24 (55,8) | 19 (45,2) |
| Differenz Lin – Pbo % | 13,7 | | 10,6 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,77 [1,44; 2,17] | | 1,45 [0,61; 3,46] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,3992 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **9/12 Wochen Responderrate Abdominelle Schmerzen** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 172 (22,8) | 278 (36,4) | 14 (32,6) | 17 (40,5) |
| Non-Responder n(%) | 582 (77,2) | 485 (63,6) | 29 (67,4) | 25 (59,5) |
| Differenz Lin – Pbo % | 13,6 | | 7,9 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 1,93 [1,54; 2,42] | | 1,31 [0,53; 3,26] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,5546 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **6/12 Wochen Responderrate CSBM +1 Responder** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 192 (25,5) | 364 (47,7) | 16 (37,2) | 24 (57,1) |
| Non-Responder n(%) | 562 (74,5) | 399 (52,3) | 27 (62,8) | 18 (42,9) |
| Differenz Lin – Pbo % | 22,2 | | 19,9 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 2,67 [2,15; 3,32] | | 3,36 [1,20; 9,42] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0216 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **9/12 Wochen Responderrate CSBM 3+1** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Responder n (%) | 40 (5,3) | 144 (18,9) | 5 (11,6) | 7 (16,7) |
| Non-Responder n(%) | 714 (94,7) | 619 (81,1) | 38 (88,4) | 35 (83,3) |
| Differenz Lin – Pbo % | 13,6 | | 5 | |
| OR (Lin vs. Pbo) [95 % KI] | 4,17 [2,89; 6,02] | | 1,99 [0,49; 8,06] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,3499 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |

p-Werte, Odds ratio (OR) und KI wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode, stratifiziert nach geographischer Region, berechnet.

Die Berechnung der p-Werte der Interaktionstests erfolgten mittels logistischer Regression.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten innerhalb einer Responder-Gruppe; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; N: ITT Population; ITT: intention to treat

Tabelle 4-95: Änderung versus Baseline-Analysen zu Subgruppe: Alter

| **Änderung versus Baseline Alter** | **Pooled <65** | | **Pooled ≥65** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| **Änderung der CSBM-Frequenz (CSBM/Woche) innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Baseline MW (SD) | 0,22 (0,47) | 0,18 (0,42) | 0,32 (0,60) | 0,31 (0,60) |
| 12 Wochen MW (SD) | 0,94 (1,40) | 2,42 (2,94) | 1,32 (1,66) | 3,46 (4,19) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,66 (0,09) | 2,19 (0,09) | 0,42 (0,58) | 2,80 (0,52) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,52 [1,30; 1,75] | | 2,38 [0,97; 3,79] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0012 | |
| p-Wert des Interaktionstest | 0,0278 | | | |
| **Änderung der Stuhlkonsistenz innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 635 | 658 | 34 | 34 |
| Baseline MW (SD) | 2,34 (0,99) | 2,29 (1,02) | 2,42 (1,08) | 2,94 (1,20) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,02 (0,94) | 4,38 (1,27) | 3,19 (1,02) | 4,67 (1,19) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,63 (0,05) | 1,99 (0,05) | 0,65 (0,20) | 1,82 (0,18) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 1,36 [1,25; 1,48] | | 1,18 [0,68; 1,67] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung des mit Anstrengung verbundene Pressen beim Stuhlgang innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 635 | 658 | 34 | 34 |
| Baseline MW (SD) | 3,51 (0,78) | 3,57 (0,79) | 3,29 (0,87) | 3,63 (0,72) |
| 12 Wochen MW (SD) | 2,83 (0,76) | 2,22 (0,82) | 2,55 (0,75) | 2,29 (0,87) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -0,64 (0,03) | -1,27 (0,03) | -0,67 (0,14) | -1,15 (0,13) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,63 [-0,71; -0,55] | | -0,48 [-0,85; -0,12] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0104 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der Blähungen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 754 | 764 | 43 | 42 |
| Baseline MW (SD) | 6,55 (1,84) | 6,73 (1,79) | 5,41 (1,77) | 5,76 (2,13) |
| 12 Wochen MW (SD) | 5,43 (2,19] | 4,69 (2,28) | 4,40 (2,25) | 3,89 (2,24) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,04 (0,08) | -1,90 (0,08) | -0,73 (0,28) | -1,71 (0,26) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,86 [-1.04; -0,69] | | -0,98 [-1,67; -0,28] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0066 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der SBM-Frequenz (SBM/Woche) innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |

| **Änderung versus Baseline**<br>**Alter** | **Pooled**<br>**<65** | | **Pooled**<br>**≥65** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| Baseline MW (SD) | 1,81 (1,38) | 1,85 (1,37) | 1,95 (1,51) | 1,66 (1,47) |
| 12 Wochen MW (SD) | 3,04 (2,31) | 5,82 (4,00) | 3,95 (2,86) | 6,30 (5,20) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 1,14 (0,14) | 3,89 (0,14) | 1,71 (0,75) | 4,37 (0,68) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,75 [2,43; 3,07] | | 2,66 [0,82; 4,50] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0051 | |
| p-Wert des Interaktionstest | 0,005 | | | |
| **Änderung der abdominellen Schmerzen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Baseline MW (SD) | 5,64 (1,70) | 5,66 (1,68) | 4,55 (1,55) | 5,20 (1,80) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,44 (2,11) | 3,68 (2,13) | 3,37 (2,03) | 3,30 (1,97) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,07 (0,07) | -1,84 (0,07) | -0,93 (0,27) | -1,67 (0,25) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,77 [-0,95; -0,60] | | -0,73 [-1,41; -0,06] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0332 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Änderung der abdominellen Beschwerden innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Baseline MW (SD) | 6,06 (1,67) | 6,17 (1,63) | 5,02 (1,58) | 5,66 (1,87) |
| 12 Wochen MW (SD) | 4,83 (2,06) | 4,11 (2,12) | 3,89 (2,07) | 3,67 (2,00) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | -1,13 (0,07) | -1,92 (0,07) | -0,84 (0,29) | -1,71 (0,27) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | -0,79 [-0,97; -0,62] | | -0,87 [-1,59; -0,14] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,0197 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **Prozentuale Änderung der Tage ohne abdominelle Schmerzen innerhalb von 12 Wochen versus Baseline** | | | | |
| N | 754 | 763 | 43 | 42 |
| Baseline MW (SD) | 1,83 (6,15) | 2,04 (6,64) | 2,76 (6,49) | 2,71 (8,47) |
| 12 Wochen MW (SD) | 6,64 (16,82) | 12,04 (23,69) | 12,46 (23,90) | 15,81 (25,84) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE)[a] | -0,14 (0,04) | 0,08 (0,04) | -0,23 (0,17) | 0,11 (0,16) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI][a] | 0,22 [0,13; 0,31] | | 0,34 [-0,09; 0,76] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,1171 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **EQ-5D VAS** | | | | |
| N | 738 | 752 | 43 | 40 |
| Baseline MW (SD) | 73,76 (17,40) | 73,43 (18,11) | 74,56 (15,87) | 74,48 (13,98) |
| 12 Wochen MW (SD) | 78,13 (17,05) | 80,26 (16,68) | 78,26 (18,83) | 77,80 (14,33) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 3,88 (0,57) | 6,20 (0,57) | 1,17 (2,6) | 2,22 (2,39) |

| **Änderung versus Baseline**<br>**Alter** | **Pooled**<br>**<65** | | **Pooled**<br>**≥65** | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlung** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** | **Pbo + ISB** | **Lin + ISB** |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 2,33 [0,96; 3,69] | | 1,05 [-5,37; 7,47] | |
| p-Wert | 0,0008 | | 0,7454 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **EQ-5D Utility Index Score** | | | | |
| N | 739 | 752 | 43 | 41 |
| Baseline MW (SD) | 0,76 (0,15) | 0,76 (0,16) | 0,79 (0,12) | 0,76 (0,15) |
| 12 Wochen MW (SD) | 0,81 (0,15) | 0,84 (0,13) | 0,78 (0,17) | 0,78 (0,16) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 0,048 (0,006) | 0,081 (0,006) | -0,019 (0,026) | 0,013 (0,024) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 0,033 [0,020; 0,046] | | 0,032 [-0,032; 0,097] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,3206 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |
| **IBS-QoL Gesamtwert** | | | | |
| N | 698 | 707 | 43 | 40 |
| Baseline MW (SD) | 61,50 (21,12) | 60,65 (20,16) | 69,13 (18,45) | 60,68 (20,45) |
| 12 Wochen MW (SD) | 74,83 (19,64) | 78,69 (18,53) | 76,71 (19,78) | 75,50 (21,23) |
| LSM-Änderung vs. Baseline (SE) | 13,43 (0,66) | 17,78 (0,66) | 7,4 (3,26) | 12,52 (3,00) |
| LSM-Differenz Lin – Pbo [95 % KI] | 4,35 [2,78; 5,92] | | 5,12 [-3,09; 13,33] | |
| p-Wert | < 0,0001 | | 0,2180 | |
| p-Wert des Interaktionstest | NS | | | |

LSM, LSM-Differenz + KI, p-Wert und p-Wert des Interaktionstests wurden durch ANCOVA-Modelle berechnet.

SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler des LSM (standard error of LS Mean); MW: Mittelwert; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (Least squares mean); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population (Patienten mit Baselinewert und Wert während der Behandlungsphase); ITT: intention to treat; Lin: Linaclotid 290µg; Pbo: Placebo; ISB: Individuelle symptomorientierte Behandlung

[a] Da nicht davon auszugehen ist, dass dieser Parameter normalverteilt ist, wurden die Werte in eine Rangordnung überführt. Dazu wurden sowohl die Baseline-Werte, als auch die Änderung bezüglich der Baseline sortiert und die Werte durch ihre entsprechenden Rangwerte ersetzt (siehe Studienbericht).

Wie in Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95 dargestellt, zeigten sich für die untersuchten Zielparameter keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen zu Alter, die bei der Subgruppe ≥ 65 nicht immer signifikant waren. Dies kann vor allem auf die kleine Patientengruppe zurückgeführt werden, da deutlich weniger Patienten über 65 Jahre in die Studien eingeschlossen worden sind. Alle Analysen ergaben jedoch deutlich gleichgerichtete Effekte mit einem Vorteil für Linaclotid.

Bei 3 Zielparametern ergab die Berechnung der Interaktion ein signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05). Aufgrund der gleichgerichteten, signifikanten Effekte der Subgruppen und der Gesamtpopulation kann dieses Ergebnis jedoch für den Nachweis des Zusatznutzens als nicht relevant beurteilt werden.

#### 4.3.1.3.6 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.*

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens einer Behandlung mit Linaclotid von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp basiert auf einem direkten Vergleich mit der individuellen symptomorientierten Behandlung (ISB) plus Placebo. Diesem Dossier liegen die Ergebnisse aus 3 RCT, die annähernd das gleiche Design aufweisen, zugrunde. Innerhalb dieser Studien wurden unterschiedliche Zielparameter erhoben, die den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen und zusätzlichen patientenrelevanten Endpunkten zuzuordnen sind. Folgende Tabelle 4-96 Tabelle 4-97 zeigen die primären und sekundären Zielparameter (Morbidität) sowie unterstützend Zielparameter zu Lebensqualität, Nebenwirkungen und zusätzlichen patientenrelevanten Endpunkten. Die kombinierten Effektschätzer mit Konfidenzintervall der Metaanalyse, die Anzahl der eingeschlossenen Studien und eine vorhandene Signifikanz des *Random effects model* sind dargestellt. Parallel sind die Effektschätzer der gepoolten Population, die auf individuellen Patientendaten beruhen und im Rahmen der *Summary of clinical efficacy* berechnet wurden, gezeigt [41]. Dies soll verdeutlichen, dass zwischen den Metaanalysen, die im Rahmen dieses Dossiers berechnet wurden, und den Analysen der gepoolten Population, die im Rahmen der Zulassungsstudien berechnet wurden, keine wesentlichen Unterschiede bestehen.

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Metaanalysen für Responderanalysen (Endpunkt Morbidität und Nebenwirkungen)

| **Zielparameter**<br><br>**Responderanalysen** | **Anzahl der Studien in Meta-Analyse** | **Metaanalyse OR [95 % KI]**<br>**Lin + ISB vs. Pbo + ISB**<br>**(p-Wert des Random effects model)** | **Gepoolte Analyse OR [95 % KI]**<br>**Lin + ISB vs. Pbo + ISB (Studie MCP-103-302 und Lin-MD-31)** |
|---|---|---|---|
| Morbidität | | | |
| Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (12 Wochen) | 2 | 1,8 [1,47; 2,19]<br>< 0,0001 | 1,8 [1,47; 2,19]<br>< 0,0001 |
| Abdominelle Schmerzen (9/12 Wochen) | 2 | 1,92 [1,05; 3,52]<br>0,0354 | 1,90 [1,53; 2,37]<br>< 0,0001 |
| Abdominelle Schmerzen (6/12 Wochen) | 2 | 1,75 [1,43; 2,14]<br>< 0,0001 | 1,75 [1,43; 2,14]<br>< 0,0001 |
| CSBM 3+1 (9/12 Wochen) | 3 | 3,82 [2,77; 5,27]<br>< 0,0001 | 3,89 [2,74; 5,53]<br>< 0,0001 |
| CSBM +1 (6/12 Wochen) | 2 | 2,66 [1,96; 3,60]<br>< 0,0001 | 2,65 [2,15; 3,27]<br>< 0,0001 |
| Morbidität –Zielparameter, die > 1 RDS-O-Symptome umfassen | | | |
| Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (12 Wochen) | 2 | 2,91 [2,31; 3,67]<br>< 0,0001 | 2,94 [2,33; 3,71]<br>< 0,0001 |
| Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM) APC 3+1 (9/12 Wochen) | 2 | 3,39 [1,92; 5,97]<br>< 0,0001 | 3,37 [2,23; 5,09]<br>< 0,0001 |
| APC +1 (6/12 Wochen) | 2 | 2,46 [1,52; 3,98]<br>< 0,0001 | 2,42 [1,91; 3,07]<br>< 0,0001 |
| Nebenwirkungen | | | |
| Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse | 3 | 1,30 [1,02; 1,65]<br>= 0,034 | - |
| Schwere unerwünschte Ereignisse | 3 | 0,77 [0,18; 3,33]<br>= 0,7298 | - |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen | 3 | 3,52 [2,13; 5,80]<br>< 0,0001 | - |

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Metaanalysen für Änderung versus Baseline-Analysen (Endpunke Morbidität, Lebensqualität und zusätzliche patientenrelevante Endpunkte)

| **Zielparameter**<br><br>**Änderung versus Baseline Analysen** | **Anzahl der Studien in Meta-Analyse** | **Metaanalyse LSM Differenz [95 % KI]**<br>**Lin + ISB vs. Pbo + ISB**<br>**(p-Wert des Random effects model)** | **Gepoolte Analyse LSM Differenz [95 % KI]**<br>**Lin + ISB vs. Pbo + ISB**<br>**(Studie MCP-103-302 und Lin-MD-31)** |
|---|---|---|---|
| Morbidität | | | |
| Abdominelle Schmerzen (Ø 12 Wochen) | 2 | -0,76 [-0,93; -0,59]<br>< 0,0001 | -0,76 [-0,93; -0,6]<br>< 0,0001 |
| Abdominelle Beschwerden (Ø 12 Wochen) | 2 | -0,79 [-0,96; -0,62]<br>< 0,0001 | -0,79 [-0,96; -0,62]<br>< 0,0001 |
| Schmerzfreie Tage (%)(Ø 12 Wochen) | 2 | 0,22 [0,13; 0,30]<br>< 0,0001 | 0,22 [0,13; 0,31]<br>< 0,0001 |
| CSBM-Frequenz (Ø 12 Wochen) | 2 | 1,55 [1,33; 1,78]<br>< 0,0001 | 1,56 [1,33; 1,78]<br>< 0,0001 |
| SBM-Frequenz (Ø 12 Wochen) | 3 | 2,77 [2,47; 3,08]<br>< 0,0001 | 2,75 [2,43; 3,06]<br>< 0,0001 |
| Stuhlkonsistenz (Ø 12 Wochen) | 3 | 1,43 [1,25; 1,60]<br>< 0,0001 | 1,36 [1,25; 1,48]<br>< 0,0001 |
| Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (Ø 12 Wochen) | 3 | -0,64 [-0,73; -0,55]<br>< 0,0001 | -0,62 [-0,70; -0,54]<br>< 0,0001 |
| Schwere der Obstipation-Symptome | 3 | -0,61 [-0,68; -0,53]<br>< 0,0001 | -0,59 [-0,67; -0,51]<br>< 0,0001 |
| Schwere der RDS-Symptome | 3 | -0,42 [-0,49; -0,36]<br>< 0,0001 | -0,42 [-0,49; -0,35]<br>< 0,0001 |
| Blähungen (Ø 12 Wochen) | 2 | - 0,86 [-1,04; -0,69]<br>< 0,0001 | - 0,86 [-1,04; -0,69]<br>< 0,0001 |
| Abdominelle Krämpfe (Ø 12 Wochen) | 2 | -0,66 [-0,83; -0,49]<br>< 0,0001 | -0,66 [-0,83; -0,50]<br>< 0,0001 |
| Völlegefühl (Ø 12 Wochen) | 2 | -0,92 [-1,09; -0,74]<br>< 0,0001 | -0,91 [-1,09; -0,74]<br>< 0,0001 |
| IBS-SSS Gesamtwert | 2 | -52,85 [-64,38; -41,32]<br>< 0,0001 | -52,71 [-64,21; -41,20]<br>< 0,0001 |
| Lebensqualität | | | |
| IBS-QoL Gesamtwert | 2 | 4,43 [2,23; 6,64]<br>< 0,0001 | 4,34 [2,80; 5,88]<br>< 0,0001 |
| EQ-5D (utility score) | 2 | 0,03 [0,02; 0,04]<br>< 0,0001 | 0,03 [0,02; 0,05]<br>< 0,0001 |

| **Zielparameter**<br><br>**Änderung versus Baseline Analysen** | **Anzahl der Studien in Meta-Analyse** | **Metaanalyse LSM Differenz [95 % KI]**<br>**Lin + ISB vs. Pbo + ISB**<br>**(p-Wert des Random effects model)** | **Gepoolte Analyse LSM Differenz [95 % KI]**<br>**Lin + ISB vs. Pbo + ISB**<br>**(Studie MCP-103-302 und Lin-MD-31)** |
|---|---|---|---|
| EQ-5D (VAS) | 2 | 2,24 [0,9; 3,57]<br>< 0,0001 | 2,20 [0,87; 3,53]<br>0,0012 |
| SF-12 MCS | 2 | 1,89 [1,04; 2,73]<br>< 0,0001 | - |
| SF-12 PCS | 2 | 1,35 [0,73; 1,97]<br>< 0,0001 | - |
| WPAI:IBS-C (Absentismus und Presentismus) | 2 | -5,68 [-9,57; -1,79]<br>0,0042 | - |
| Zusätzliche patientenrelevanten Endpunkte | | | |
| Therapiezufriedenheit | 3 | 0,99 [0,86; 1,13]<br>< 0,0001 | 0,9 [0,8; 1,1]<br>< 0,0001 |
| Therapiefortführung | 2 | 0,57 [-0,06; 1,20]<br>0,0739 | - |

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen für Linaclotid in der Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms besteht. Unabhängig von der individuellen symptomorientierten Behandlung, die dem aktuellen Behandlungsalltag entspricht, konnte Linaclotid bei den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität und Lebensqualität eine signifikante Überlegenheit zeigen.

Morbidität

Beide Phase-III-Studien zeigten sowohl bei den primären Endpunkten der EU (Responderrate für abdominelle Schmerzen und Beschwerden und Responderrate für Grad der Verbesserung der RDS-Symptome) als auch bei den primären Endpunkten der US (Responderrate APC 3+1, Responderrate CSBM 3+1, Responderrate für abdominelle Schmerzen, Responderrate APC +1) statistisch signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid plus ISB im Vergleich zu Placebo plus ISB. Zusätzlich konnte sowohl bei den sekundären als auch bei den unterstützenden Zielparametern ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Linaclotid nachgewiesen werden. Die Effektschätzer konnten für jeden dieser Zielparameter für den Zeitraum von 12 Wochen für beide Studien metaanalytisch zusammengefasst werden und zeigten ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid. Aufgrund der deutlichen und gleichgerichteten Effekte zeigten die Metaanalysen mindestens eine adäquate Homogenität und einen signifikanten kombinierten Effektschätzer. Bei manchen Zielparametern konnten unterstützend die Effektschätzer der Phase-II-Studie miteingeschlossen werden. In dieser Studie wurden allerdings nicht die gleiche Anzahl an Zielparametern wie in den beiden Phase-III-Studien untersucht,

In der Phase-III-Studie MCP-103-302 wurden zusätzlich Analysen über einen Zeitraum von 26 Wochen durchgeführt, die alle eine gleichbleibende klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome und eine signifikante Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen. Eine dauerhafte Wirkung von Linaclotid als erstes Arzneimittel zur Behandlung des RDS-O ist somit nachgewiesen.

Zusätzlich wurden Ergebnisse der Austritts-/*randomized withdrawal*-Phase (RW-Phase) der Studie Lin-MD-31 deskriptiv dargestellt. Diese zeigen, dass das Absetzen der Linaclotid-Behandlung zu einer Verschlechterung der RDS-Symptome und eine beginnende Linaclotid-Behandlung bei zuvor mit Placebo-behandelten Patienten zu einem schnellen Wirkeintritt führt. Ein Rebound-Effekt aufgrund des Absetzens von Linaclotid war nicht festzustellen.

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter zeigten für jeden dargestellten Zielparameter deutlich gleichgerichtete Effekte. Effektmodifikatoren, die eine Relevanz für den Nachweis des Zusatznutzens darstellen, wurden nicht identifiziert.

Diese Studien erbringen den Nachweis, dass Linaclotid bei allen Symptomen des Reizdarmsyndroms eine signifikante Überlegenheit sowie eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber der individuellen, symptomorientierten Behandlung plus Placebo erreicht. Abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, Obstipation, Blähungen, die Stuhlkonsistenz und die damit verbundene Abnahme der Anstrengung bei Stuhlgängen, sowie abdominelle Krämpfe und Völlegefühl können mit der Gabe von Linaclotid klinisch relevant gelindert werden. Dieser Nachweis konnte in mindestens 2 Studien mit einem signifikanten Ergebnis erbracht werden. Somit liegt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzens für Linaclotid vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der Phase-III-Studien im Vergleich zur Phase-II-Studie intensiver untersucht. Hierbei wurde sowohl der krankheitsspezifische Fragebogen IBS-QoL als auch unterstützend der EQ-5D, SF-12 und WPAI:IBS-C eingesetzt. Die Effektschätzer konnten für jeden dieser Zielparameter für den Zeitraum von 12 Wochen für beide Studien metaanalytisch zusammengefasst werden. Aufgrund der deutlichen und gleichgerichteten Effekte zeigten die Metaanalysen mindestens eine akzeptable Homogenität und einen signifikanten kombinierten Effektschätzer. Der Großteil der Auswertungen der Fragebögen bezüglich Lebensqualität zeigten eine signifikante Überlegenheit einer Behandlung mit Linaclotid im Vergleich zur individuellen, symptomorientierten Behandlung, die der aktuellen Behandlungswirklichkeit entspricht, plus Placebo. Die Behandlung mit Linaclotid bietet somit eine potente Möglichkeit, die Beschwerden von Patienten zu lindern, die seit sehr vielen Jahren unter einem mittelschweren bis schweren RDS-O leiden und damit auch unter einer stark reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch das Abklingen der Beschwerden wird eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht. Dieser Nachweis konnte in zwei Studien erbracht werden. Somit liegt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzens für Linaclotid vor.

Nebenwirkungen

Im Rahmen dieses Dossiers sind die unerwünschten Ereignisse, die schweren unerwünschten Ereignisse und die Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führen, dargestellt. Bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen konnte eine Behandlung mit Linaclotid keine Verbesserung gegenüber der individuellen symptomorientierten Behandlung plus Placebo erzielen. In den Phase-III-Studien war der Vorteil von Placebo nicht signifikant, die metaanalytische Zusammenfassung mit der Phase-II-Studie ergab allerdings ein signifikantes Ergebnis. Das vermehrte Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Linaclotid-behandelten Patienten kann auf das vermehrte Auftreten gastrointestinaler Funktionsstörungen zurückgeführt werden. Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis war Diarrhö (im Linaclotid-Arm durchschnittlich 18 % der Patienten). Das Risiko für diese Nebenwirkung wird jedoch mit anhaltender Linaclotid-Behandlung geringer [1].

Während den Studien gab es bei Linaclotid-behandelten Patienten eine signifikant erhöhte Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur ISB plus Placebo. Dies ist wieder vor allem auf die auftretende Diarrhö zurückzuführen.

In der Zusammenfassung des EPAR wird das Auftreten von Diarrhö und damit assoziierten Symptomen genannt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass dadurch klinisch relevante, schwerwiegende Nebenwirkungen resultieren. Alle Vorsichtsmaßnahmen sind in der Fachinformation zu Linaclotid beschrieben und in Modul 3 im Rahmen dieses Dossiers gezeigt [2].

Zwischen den Behandlungen kam es zu keinem signifikanten Unterschied bei schweren unerwünschten Ereignissen.

### 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*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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.*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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 4-98: 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 4-99: 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.*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-100: 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 4-101: 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.*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*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 4-102: 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> | |
| | |
| | |

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*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.*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4.3.1.3.5.*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 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*

ND – Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

#### 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 4-103: 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 4-104: 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 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende 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.*

ND – Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

ND – Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in diesem Dossier betrachtet.

### 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*

ND – Es wurden keine weiteren Untersuchungen in diesem Dossier betrachtet.

#### 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.*

ND – Es wurden keine weiteren Untersuchungen in diesem Dossier betrachtet.

#### 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 4-106: 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.*

ND – Es wurden keine weiteren Untersuchungen in diesem Dossier betrachtet.

*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.*

ND – Es wurden keine weiteren Untersuchungen in diesem Dossier betrachtet.

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

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

ND – Es wurden keine weiteren Untersuchungen in diesem Dossier betrachtet.

### 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.*

ND – Es wurden keine weiteren Unterlagen (indirekte Vergleiche, nicht randomisierte vergleichende Studien, weitere Untersuchungen) in diesem Dossier betrachtet.

## 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 zur Darstellung des Zusatznutzens im Dossier vorgelegte Evidenz der Stufe I basiert auf den im Rahmen der Zulassung vorgelegten klinischen Berichte der Phase-III-Studien MCP-103-302 und Lin-MD-31 sowie der Phase-II-Studie MCP-103-202. Es handelte sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Zu allen Erhebungszeitpunkten bestand eine Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) für die verschiedenen Zielparameter. Wie dargestellt, bestand basierend auf den beschriebenen Kriterien ein niedriges Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene. Alle vorgelegten RCT können als methodisch hochwertige Einzelstudien eingestuft werden.

Alle drei RCT berichten Ergebnisse von Zielparametern, welche die einzelnen Symptome des Reizdarmsyndroms mit Obstipation abbilden und den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Im Rahmen des Studienprogramms von Linaclotid wurde die klinisch relevante Veränderung der Zielparameter in Form der MID bestimmt. Dieses Ausmaß der Validierung[28] der Meßmethoden, die für diese Studien vorgenommen wurde, ist erstmalig und von großer Bedeutung für den Nachweis des Nutzens sowie des Zusatznutzens der Behandlung mit Linaclotid. In Bezug auf den Endpunkt Lebensqualität wurden validierte Fragebögen verwendet. Folgend sind die patientenrelevanten Endpunkte, die in den Studien erhoben wurden, dargestellt. Die Beschreibung der Validierung ist in 4.2.5.2 genauer erläutert.

Patientenrelevante Endpunkte:

- Morbidität
    - Abdominelle Schmerzen und Beschwerden
    - Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang
    - Spontane Stuhlgänge und vollständige spontane Stuhlgänge
    - Stuhlkonsistenz
    - Blähungen
    - Abdominelle Krämpfe
    - Völlegefühl
    - Globale Zielparameter des Symptomkomplexes
- Lebensqualität
- Nebenwirkungen
- Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte

### 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*

[28] Die Validierung ist im IBS-PRO-Dossier näher erläutert [18].

*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.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens standen 3 RCT der Evidenzstufe I zur Verfügung. Die hier eingeschlossenen Studienteilnehmer litten seit durchschnittlich 13 Jahren unter einem mittleschweren bis schweren RDS-O, verbunden mit chronischen abdominellen Schmerzen und einer geringen Lebensqualität. Diese Patienten haben annähernd jede Therapieoption für ihren individuellen Symptomkomplex erprobt, ohne eine ausreichende Linderung der Beschwerden zu erreichen.

Innerhalb dieser RCT wurden unterschiedliche Zielparameter erhoben, die den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Tabelle 4-107 zeigt eine Übersicht der in diesen Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte, welche die Symptomatik des RDS-O umfassend abbilden. Zusätzlich ist dargestellt, bei welchen Endpunkten eine klinisch relevante Verbesserung in Form der MID erreicht wurde und eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Linaclotid im Vergleich zur individuellen symptomorientierten Behandlung plus Placebo besteht.

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse

| Zielparameter | Behandlung erreicht Grenze für die klinische Relevanz ( bei kontinuierlichen Parametern MID) | | Signifikante Überlegenheit von Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB (Ergebnis der Metaanalyse) |
|---|---|---|---|
| | Pbo + ISB | Lin + ISB | |
| Morbidität (Symptom Schmerzen) | | | |
| Abdominelle Schmerzen und Beschwerden | Responderanalyse (coprimärer Endpunkt EU) | | trifft zu |
| Abdominelle Schmerzen | nein | ja | trifft zu |
| Abdominelle Beschwerden | nein | ja | trifft zu |
| Abdominelle Krämpfe | kA | kA- | trifft zu |
| Morbidität (Symptom Darmfunktion) | | | |
| CSBM-Frequenz | nein | ja | trifft zu |
| SBM-Frequenz | nein | ja | trifft zu |
| UBM-Frequenz | ja | ja | trifft zu |
| Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang | nein | ja | trifft zu |
| Stuhlkonsistenz | nein | ja | trifft zu |
| Blähungen | nein | eingeschränkt ja | trifft zu |
| Schwere der Obstipation-Symptome | nein | ja | trifft zu |
| Völlegefühl | kA | kA | trifft zu |
| Morbidität (Zielparameter, die > 1 RDS-O-Symptom umfassen) | | | |
| Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome | Responderanalyse (coprimärer Endpunkt EU) | | trifft zu |
| Schwere der RDS-Symptome | nein | ja | trifft zu |
| APC (Abdominelle Schmerzen und CSBM) | Responderanalyse (primärer Endpunkt US) | | trifft zu |
| IBS-SSS | nein | ja | trifft zu |
| Lebensqualität | | | |
| IBS-QoL | eingeschränkt ja | ja | trifft zu |
| EQ-5D | kA | kA | trifft zu |
| SF-12 | kA | kA | trifft zu |
| WPAI:IBS-C | kA | kA | trifft überwiegend zu |
| Nebenwirkungen | | | |
| Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (UE) | | | trifft nicht zu |
| Schwere unerwünschte Ereignisse | | | trifft nicht zu |

| Zielparameter | Behandlung erreicht Grenze für die klinische Relevanz ( bei kontinuierlichen Parametern MID) | | Signifikante Überlegenheit von Linaclotid + ISB versus Placebo + ISB (Ergebnis der Metaanalyse) |
|---|---|---|---|
| | Pbo + ISB | Lin + ISB | |
| Therapieabbrüche wegen UE | | | trifft nicht zu |
| Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte | | | |
| Therapiezufriedenheit | kA | kA- | trifft zu |
| Therapiefortführung | kA | kA | trifft überwiegend zu |

kA: Für diesen Zielparameter wurde keine MID bestimmt; trifft zu: Jeder erhobene Zielparameter zeigt zu jeder untersuchten Zeitspanne einen signifikanten Effekt; trifft überwiegend zu: mehr als die Hälfte der erhobenen Zielparameter oder Dimensionen eines Zielparameters zeigen zu jeder untersuchten Zeitspanne einen signifikanten Effekt; eingeschränkt ja: die MID wurde nicht in allen Studien erreicht

Morbidität (Symptom Schmerzen, Symptom Darmfunktion, Gesamter Symptomkomplex)

Die Ergebnisse dieser 3 RCT belegen (Tabelle 4-107), dass Linaclotid bei allen Symptomen des Reizdarmsyndroms zu einer klinisch relevanten Verbesserung führt. Es reagieren dabei signifikant mehr Patienten, die Zugang zur individuellen symptomorientierten Behandlung hatten, unter Linaclotid als Responder mit einer Verbesserung der Symptomatik. Symptome bezüglich Schmerzen (Abdominelle Schmerzen und Beschwerden und Abdominelle Krämpfe) und Symptome bezüglich Darmfunktion (Stuhlfrequenz, Blähungen, die Stuhlkonsistenz und die damit verbundene Abnahme der Anstrengung bei Stuhlgängen sowie Völlegefühl) können mit der Gabe von Linaclotid klinisch relevant gebessert werden. Auch bei allen globalen Zielparametern, die unterschiedliche Symptome des RDS-O abbilden, führt eine Behandlung mit Linaclotid zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes. Diese Nachweise konnten in mindestens 2 Studien mit einem signifikanten Ergebnis im Vergleich zur ISB plus Placebo erbracht werden. Linaclotid ermöglicht eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel, § 3 Abs. 1 VerfO und konnte insbesondere eine „*Abschwächung schwerwiegender Symptome*“ und „*eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung*“ bewirken. Somit liegt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Linaclotid vor.

Lebensqualität

Zusätzlich wurde die Lebensqualität der Patienten mit unterschiedlichen, validierten Erfassungsinstrumenten (IBS-QoL, EQ-5D, SF-12, WPAI:IBS-C) bestimmt. Eine Therapie mit Linaclotid zeigte bei allen durchgeführten Analysen eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur zVT. Somit konnte auch eine bis dahin nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Diese Nachweise konnten in mindestens 2 Studien mit einem signifikanten Ergebnis im Vergleich zur ISB plus Placebo erbracht werden. Somit liegt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Linaclotid vor.

Nebenwirkungen

Linaclotid ist das erste Arzneimittel, das für die spezifische Indikation RDS mit Obstipation zugelassen ist. Durch die lokale Wirkung im Darm sind systemische Nebenwirkungen gering und es kommt nicht zu einer Symptomverstärkung des RDS-O, wie es bei anderen eingesetzten Arzneimitteln beobachtet wird. Das im Verlauf der Studien am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis ist Diarrhö, welches auf die lokale Wirkung im Darm zurückzuführen ist. Diese Nebenwirkung trat häufig auf, so dass eine Reduktion von unerwünschten Ereignissen durch eine Therapie mit Linaclotid nicht erreicht werden konnte. Allerdings können hiermit keine schwerwiegenden, klinisch relevanten Nebenwirkungen assoziiert werden.

Bei der Behandlung mit Linaclotid kam es zu einem schnellen Wirkeintritt, der über die Dauer von 6 Monaten eine konstante klinisch relevante Verbesserung der Symptome abbildete. Beim Absetzen von Linaclotid konnte kein Rebound-Effekt, aber ein Wiedereinsetzen der Symptome beobachtet werden.

Laut S3-Leitlinie und IQWiG Gesundheitsinformation gibt es bisher kein einheitliches Konzept zur Therapie des Reizdarmsyndroms [9, 10]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Erkrankung schubweise und mit einer unterschiedlichen Ausprägung der Symptome verläuft. Die zum Nachweis des Zusatznutzens in Modul 4 dargestellten RCT schließen Patienten ein, die bereits seit durchschnittlich 13 Jahren eine Diagnose für ein mittelschweres bis schweres RDS-O haben [5]. Diese Patienten sind von starken, sehr regelmäßigen oder konstanten abdominellen Schmerzen und einer erheblichen Einschränkung der täglichen Aktivität und Lebensqualität geprägt [55]. Aufgrund der langen Krankheitsdauer haben diese Patienten bereits eine Ernährungsumstellung erhalten und annähernd jede Therapieoption für ihren individuellen Symptomkomplex erprobt.

Für etwa 50 % dieser beschriebenen RDS-Patienten, konnte eine klinisch relevante Verbesserung der RDS-Symptome nachgewiesen werden, was als bedeutender Therapieerfolg angesehen werden kann. Für diesen Anteil, der als Responder (Patienten, die auf eine vierwöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und von einer deutlichen Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten) bezeichnet wird, besteht ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer medikamentösen Behandlung mit Linaclotid.

### 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 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| **Bezeichnung der Patientengruppen** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|
| Responder<br>(Patienten, die auf eine 4-wöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und somit eine Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten) | beträchtlich |

### 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 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.*

ND – Bei Linaclotid handelt es sich nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden.

*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 4-109: 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.*

ND – Es wurde kein indirekter Vergleich vorgenommen.

### 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.*

ND – Es wurden keine nichtrandomisierten, vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

### 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.*

ND – Es lagen valide Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten vor.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[29], Molenberghs 2010[30]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[31]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[32]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*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.*

[29] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[30] *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.*
[31] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[32] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

ND – Im Dossier wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht.

### 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.*

| | |
|---|---|
| MCP-103-202 oder MCP-202 | [44, 56] |
| MCP-103-302 oder MCP-302 | [48, 57] |
| Lin-MD-31 oder Lin-31 | [3, 58] |

### 4.7 Referenzliste

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP assessment report, Constella, Procedure No. EMEA/H/C/002490.
2. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.
3. Diaz-Gallo C (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial of Linaclotide Administered Orally For 12 Weeks Followed By A 4-Week Randomized Withdrawal Period In Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation. European Report (Lin-MD-31).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-037-Linaclotid.
5. Almirall Hermal GmbH (2013): Dauer der RDS-Erkrankung bei den Studienteilnehmern (gepoolte Patientenpopulation der Studien MCP-103-302 + Lin-MD-31).
6. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2012): Guidance for Industry, Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment.
7. European Medicines Agency (EMA) (2003): Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. CPMP/EWP/785/97:
8. American Gastroenterological Association (AGA) (2012): A Patient's Guide to Living with Irritable Bowel Syndrome. [Zugriff: März 2013]. URL: http://www.gastro.org/patient-center/digestive-conditions/irritable-bowel-syndrome.
9. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Gesundheitsinformation: Merkblatt: Reizdarmsyndrom. Stand: 21.04.2011 [Zugriff:

Januar 2013]. URL: http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-reizdarmsyndrom.195.de.html.
10. Layer P, Andresen C, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC (2011): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Stand: Oktober 2010 [Zugriff: März 2013]. URL: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-016.html.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Clinical Practice guideline - Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: http://guidance.nice.org.uk/CG61/Guidance/pdf/English.
12. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Reizdarmsyndrom-Welche der häufig eingesetzten Mittel können nachweislich helfen. Stand: 21.04.2011 [Zugriff: März 2013]. URL: http://www.gesundheitsinformation.de/reizdarmsyndrom-welche-der-haeufig-eingesetzten-mittel-koennen.86.de.html.
13. Clinicalstudyresults (2013): Clinicalstudyresults-kein Zugriff. [Zugriff: 22.04.2013]. URL: http://clinicalstudyresults.org/.
14. Mönnikes H (2011): Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Journal of clinical gastroenterology; 45 Suppl:S98-101.
15. Kumar R, Zou Y, Li J, Xia B (2010): Irritable Bowel Syndrome (IBS) At a Glance. British Journal of Medical Practitioners; 3(4)
16. Almirall Hermal GmbH (2012): Positionspapier Linaclotid.
17. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA) (December 2009): Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 43.
18. Ironwood Pharmaceuticals (2011): PRO Evidence Dossier to Support Labeling For Linaclotide for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Constipation.
19. James MacDougall RC (2010): Psychometric Evaluation of Patient-Reported Outcome Items Assessing Global Change and Symptom Severity in a Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Clinical Trial.
20. Almirall Hermal GmbH (2012): Tables supporting the Response to Day 120 Questions: Clinical Efiicacy Linaclotide 290 µg Hard Capsule: 910-930.
21. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. (2008): Assessment of pain. British journal of anaesthesia; 101(1):17-24.
22. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM (2001): Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain; 94(2):149-58.
23. Spiegel B, Camilleri M, Bolus R, Andresen V, Chey WD, Fehnel S, et al. (2009): Psychometric evaluation of patient-reported outcomes in irritable bowel syndrome randomized controlled trials: a Rome Foundation report. Gastroenterology; 137(6):1944-53 e1-3.
24. Lewis SJ, Heaton KW (1997): Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scandinavian journal of gastroenterology; 32(9):920-4.
25. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. (2008): Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain

clinical trials: IMMPACT recommendations. The journal of pain : official journal of the American Pain Society; 9(2):105-21.
26. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ (1997): The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Alimentary pharmacology & therapeutics; 11(2):395-402.
27. Koloski NA, Boyce PM, Jones MP, Talley NJ (2011): What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? Are current IBS symptom thresholds clinically meaningful? Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 21(5):829-36.
28. Wong RK, Drossman DA (2010): Quality of life measures in irritable bowel syndrome. Expert review of gastroenterology & hepatology; 4(3):277-84.
29. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL (1998): Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. Digestive diseases and sciences; 43(2):400-11.
30. Passos MC, Lembo AJ, Conboy LA, Kaptchuk TJ, Kelly JM, Quilty MT, et al. (2009): Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. The American journal of gastroenterology; 104(4):912-9.
31. Drossman D, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE, et al. (2007): Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. The American journal of gastroenterology; 102(7):1442-53.
32. Pare P, Gray J, Lam S, Balshaw R, Khorasheh S, Barbeau M, et al. (2006): Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. Clinical therapeutics; 28(10):1726-35; discussion 10-1.
33. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. (2010): Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. PLoS One; 5(12):e15591.
34. Bushnell DM, Martin ML, Ricci JF, Bracco A (2006): Performance of the EQ-5D in patients with irritable bowel syndrome. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 9(2):90-7.
35. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical care; 34(3):220-33.
36. DiBonaventura M, Sun SX, Bolge SC, Wagner JS, Mody R (2011): Health-related quality of life, work productivity and health care resource use associated with constipation predominant irritable bowel syndrome. Current medical research and opinion; 27(11):2213-22.
37. Reilly MC, Bracco A, Ricci JF, Santoro J, Stevens T (2004): The validity and accuracy of the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire--irritable bowel syndrome version (WPAI:IBS). Alimentary pharmacology & therapeutics; 20(4):459-67.
38. IQWiG (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0.
39. Almirall Hermal GmbH (2013): Metaanalysen, berechnet mit der Software R, für das Nutzendossier von Linaclotid (OR)

40. Almirall Hermal GmbH (2013): Metaanalysen, berechnet mit der Software R, für das Nutzendossier von Linaclotid (LSM)
41. Almirall Hermal GmbH (2011): Subgruppenanalysen und Analysen der gepoolten Population der Phase-III-Studien (MCP-103-302 und Lin-MD-31).
42. Almirall Hermal GmbH (2013): Subgruppenanalysen: Berechnung der Interaktionstests.
43. Spiegel B, Bolus R, Harris LA, Lucak S, Naliboff B, Esrailian E, et al. (2009): Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale. Alimentary pharmacology & therapeutics; 30(11-12):1159-70.
44. Lavins BJ (2011): A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-range-finding, Parallel-design, Phase 2 Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation (MCP-103-202).
45. Clinicaltrials.gov (2013): Randomized, Double-blind, Dose-range-finding, Phase 2 Study of Linaclotide Administered to Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C) - Study Results (NCT00460811). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00460811?term=NCT00460811&rank=1.
46. Clinicaltrials.gov (2013): Randomized, Double-blind, Dose-range-finding, Phase 2 Study of Linaclotide Administered to Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C)-Full Text View-(NCT00460811). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00460811?term=NCT00460811&rank=1.
47. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. (2010): Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology; 139(6):1877-86 e2.
48. Diaz-Gallo C (2011): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial of Linaclotide Administered Orally for 26 Weeks in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation. European Report (MCP-103-302).
49. Clinicaltrials.gov (2012): Trial of Linaclotide in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C) - Study Results (NCT00938717). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00938717?term=NCT00938717&rank=1.
50. Clinicaltrials.gov (2012): Trial of Linaclotide in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C)-Full Text View (NCT00938717). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00938717?term=NCT00938717&rank=1.
51. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, et al. (2012): Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. Alimentary pharmacology & therapeutics; 37(1):49-61.
52. clinicaltrials.gov (2012): Trial of Linaclotide Administered to Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation - Study Results (NCT00948818). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00948818?term=NCT00948818&rank=1&show_locs=Y&sect=X430125#othr.

53. clinicaltrials.gov (2012): Trial of Linaclotide Administered to Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation - Full Text View (NCT00948818). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00948818?term=NCT00948818&rank=1&show_locs=Y&sect=X430125.
54. Almirall Hermal GmbH (2013): Gebrauch der individuellen symptomorientierten Behandlung während der Phase-III-Studien (Lin-MD-31 + MCP-103-302).
55. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F, et al. (2011): Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. The American journal of gastroenterology; 106(10):1749-59; quiz 60.
56. Almirall Hermal GmbH (2013): MCP-103-202 - Zusätzliche Analysen für das Nutzendossier von Linaclotid.
57. Almirall Hermal GmbH (2013): MCP-103-302 - Zusätzliche Analysen für das Nutzendossier von Linaclotid.
58. Almirall Hermal GmbH (2013): Lin-MD-31 - Zusätzliche Analysen für das Nutzendossier von Linaclotid.
59. Clinicaltrials.gov (2012): A Study to Evaluate the Effect of ASP0456 in Patients With Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome (NCT01714843). Stand: November 2012 [Zugriff: 17.04.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714843?term=NCT01714843&rank=1.

**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[33]] – 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 |

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

[33] 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 ISBnd treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

**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 RCT mit direktem Vergleich (Abschnitt 4.3.1)**

**Studienregister** clinicaltrials.gov

**Internetadresse** www.clinicaltrials.gov

**Datum der Suche** 22.04.2013

**Suchstrategie**: ("Irritable Bowel Syndrome" OR "Colon, Irritable" OR "Colitis, Mucous" OR "Mucous Colitides" OR "Mucous Colitis") AND ("Linaclotide" OR "MD-1100 acetate" OR "Linzess" OR "Linaclotide acetate" OR "ASP0456" OR "Constella")

**Treffer** 8

**Studienregister** WHO ICTRP

**Internetadresse** http://apps.who.int/trialsearch/

**Datum der Suche** 22.04.2013

**Suchstrategie**: "Linaclotide" OR "MD-1100 acetate" OR "Linzess" OR "Linaclotide acetate" OR "ASP0456" OR "Constella" [Intervention] AND [recruitment status: ALL]

| | |
|---|---|
| **Treffer** | 15 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | Clinicalstudyresults.org |
| **Internetadresse** | http://www. clinicalstudyresults.org/ |
| **Datum der Suche** | 22.04.2013 |
| **Suchstrategie** | - |
| **Treffer** | Kein Zugriff möglich |

## 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, da keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt wurde.

## 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 4-110 (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** | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

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.

Es existieren keine abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

## 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 4-111 (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** | | | | | | |
| NCT01714843 | nein | nein | ja | nein | Ja [59] | nein |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

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.

**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 4-112 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 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| - | **Studienziel** | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | |
| - | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | |
| **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 | |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen 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? | |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 4-113: Studiendesign und –methodik für die Studie MCP-103-302

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| - | **Studienziel** | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel der Studie war die Bestimmung der Effektivität und Sicherheit von Linaclotid (290 µg) für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) |
| - | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Es handelt sich um eine mulitzentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-, 26 Wochen –Studie, aufgeteilt in 3 unterschiedliche Phasen:<br>**Screening-Phase (bis zu 21 Tagen):** Diese Phase der Studie begann mit der Unterzeichnung der „informed consent form“ (ICF). Während der 21 Tage wurde die Eignung der Patienten für die Vorbehandlungsphase bestimmt.<br>**Vorbehandlungsphase (14-21 Tage**): Die Patienten nutzen das „Interactive voice response system (IVRS)“, um folgende Informationen durch tägliche Anrufe zu übermitteln:<br>• Tägliche Stuhlgewohnheiten und tägliche Einschätzung der Symptom-Schwere des Patienten<br>• Wöchentliche Einschätzung der Symptom-Schwere des Patienten sowie wöchentliche allgemeine Einschätzung des Patienten<br>• Der Gebrauch von Bedarfsmedikation oder anderer Laxantien, Zäpchen oder Einläufen.<br>Patienten, die alle Einschlusskritierien erfüllten, wurden in die Phase der Behandlung eingeschlossen.<br>**Behandlungsphase (1-184 Tage):** Die Behandlung begann mit der Randomisierung (290 µg Linaclotid und Placebo, 1:1) und dauerte 26 Wochen. Die Einnahme der zugeteilten Medikation geschah einmal pro Tag, morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück. Die Patienten übermittelten täglich via IVRS die täglichen und wöchentlichen Einschätzungen (s.o.).<br>Lebensqualität- und andere Bewertungsbögen wurden während der Studien-begleitenden Arztbesuche ausgefüllt. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Es wurden keine relevanten Änderungen zur Methodik vorgenommen |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien**<br>1. Schriftliches ICF liegt vor.<br>2. Patient war männlich oder weiblich (nicht schwanger) zum Zeitpunkt des Screenings und Frauen war das Stillen nicht gestattet.<br>3. Sexuell aktive, gebährfähige Frauen stimmten zu, bis zum Ende der Studie mit einer der folgenden Methoden zu verhüten:<br>a. Hormonelle Kontrazeption (Orale Kontrazeptiva, |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Kontrazeptiva Implantate, Injektion von oralen Kontrazeptiva)<br>b. 2-facher Schutz (z.B. Kondom plus z.B. Diaphragma)<br>c. Operative Sterilisation<br>d. Monogame Beziehung mit einem durch Vasektomie sterilisiertem Partner<br>4. Gebährfähige Frauen hatten sowohl einen negativen Serum- als auch einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Randomisierung<br>5. Patient erfüllte die Darmspiegelung-Anforderungen, die durch die American Gastroenterological Association guidelines beschrieben wurden (Anhang III des Studienprotokolls)<br>6. Der Patient hatte keine klinisch signifikanten Befunde bei der körperlichen Untersuchung, dem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und den klinischen Labortests (klinisches Blutbild, Drogen-Urin-Screen, Urinanalyse) nach Unterzeichnung des ICF aber vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation. (Hinweis: Der Studienleiter entschied, ob ein bestimmtes Ergebnis klinisch signifikant war. Dabei muss er prüfen, ob der jeweilige Befund verhindern könnte, dass die Patienten nach Studienprotokoll handeln oder ausgeschlossen werden oder dass es zu möglichen Fehleinschätzungen bei den Zielparametern und Sicherheitsparametern kommen kann.)<br>7. Patient erfüllt die ROM-II-Kritierien für RDS-O:<br>Der Patient berichtet von abdominellen Schmerzen, die mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) während der 12 Monate bevor Studienbeginn oder vor der dauerhaften Behandlung mit Tegaserod oder Lubiproston andauerten. Mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien müssen zusätzlich erfüllt sein:<br>1. Erleichterung der Beschwerden nach der Defäkation<br>2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder<br>3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz<br>8. Patient berichtet von < 3 Stuhlgängen pro Woche (Auftreten des Stuhlgangs ohne Gebrauch von Laxantien, Zäpfchen oder Einläufen, 24 h vorher verabreicht). Außerdem tritt mindestens eines der folgenden Symptome für mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) in den 12 Monaten vor Studienbeginn oder vor dauerhafter Einnahme von Tegaserod, Lubiproston, Polyethylenglycol 3350 oder einem anderen Abführmittel auf:<br>a. Anstrengung bei > 25% der Stuhlgänge<br>b. Klumpig oder harte Konsistenz von > 25% der Stuhlgänge<br>c. Gefühl der nicht vollständigen Entleerung > 25% der Stuhlgänge<br>9. Der Patient hat einen durchschnittlichen Score ≥ 3.0 für seine abdominellen Schmerzen via IVRS berichtet. Benutzt wurde dazu eine 11-Punkte-Skala (NRS – Numerical rating scale) während der 14 Tage vor Behandlungsphase.<br>10. Patienten berichten von durchschnittlich < 3 vollständigen spontanen Stuhlgängen (CSBM) und ≤ 5 spontanen Stuhlgängen (SBM) pro Woche via IVRS während der 14 Tage |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | vor Beginn der Behandlungsphase<br>(Hinweis: Ein vollständige, spontaner Stuhlgang (CSBM) ist ein SBM, der mit einem Gefühl der kompletten Entleerung assoziert ist). Ein spontaner Stuhlgang (SBM) ist ein Stuhlgang, der ohne die Verwendung von Laxantien, Zäpfchen oder Einläufen, die am Tag des Stuhlgangs oder am Tag vor Stuhlgang eingenommen wurden, auftritt.<br>11. Der Patient hatte an 10 von 14 Tagen vor der Behandlungsphase die Anforderungen in Bezug auf die IVRS-Anrufe erfülllt.<br>12. Der Patient war damit einverstanden die Verwendung von Laxantien vor dem Zeitpunkt der Behandlung auf die im Protokoll definierte Bedarfsmedikation (Rescue Medicine - Bisacodyl-Tabletten und -Zäpfchen) zu beschränken.<br>13. Der Patient sprach Spanisch oder Englisch fließend.<br>14. Der Patient hatte ununterbrochenen Zugriff auf ein Tonwahltelefon während der Studie.<br>15. Der Patient stimmte zu, keine Lebensstil-Änderungen, die einen Effekt auf RDS-O Symptome haben könnten (z.B. Beginn einer neuen Ernährung oder Änderung der sportlichen Betätigung) ab der Zeit der ICF-Unterschrift bis zum letzten Studienbesuch vorzunehmen.<br>**Ausschlusskriterien**<br>1. Patient berichtet von breiigem oder wässrigem Stuhlgang (Bristol Stuhlformen Skala (BSFS)-Wert: 6 oder 7) in Abwesenheit von Laxantien, Zäpfchen, Einläufen oder nicht erlaubter Medikation für > 25% seiner Stuhlgänge während 12 Wochen vor Screening-Phase.<br>2. Der Patient hat eine strukturelle Abnormalität des Gastrointestinaltrakts (GI) oder eine bestehende bzw. abgeklungene Erkrankung, welche die GI-Motilität beeinflussen könnte.<br>3. Patient mit Diagnose von familiärer adenomatöser Polypose, hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) oder einer andere Form eines familiären Dickdarmkrebses oder entzündlicher Darmerkrankung. In der Familie des Patienten tritt eine familiäre adenomatöse Polypose oder ein hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom auf.<br>4. Der Patient hatte kürzlich sowohl unerklärbare als auch klinisch signifikante Alarmsymptome (untere GI-Blutung [rektale Blutung oder Häm-positiver Stuhlgang], Eisenmangelanämie oder unerklärbare Anämie oder Gewichtsverlust) oder systemische Anzeichen auf eine Infektion oder Kolitis.<br>5. Der Patient hatte ein aktives Magengeschwür (d.h. entweder nicht ausreichend therapiert oder nicht stabil unter der Therapie).<br>6. Der Patient hatte eine Divertikulitis oder eine andere chronische Erkrankung, (wie chronische Pankreatitis, polyzystische Nierenerkrankung, Ovarialzysten, Endometriosis, Laktoseintoleranz) die mit abdominellen Schmerzen oder Beschwerden assoziiert sein können und die Untersuchungen während der Studie beeinflussen können. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 7. Der Patient hatte eine ZNS-Erkrankung, die potentiell eine Obstipation verursachen konnte (d.h. Parkinson, Rückenmarksverletzung, Multiple Sklerose)<br>8. Der Patient hatte bereits einer der folgenden Erkrankungen, die mit Obstipation assoziiert sein können: Pseudoobstruktion, Dickdarm-Trägheit, Megakolon, Megarektum, Darmverschluss, Beckenbodensenkung, Solitäres Rektum-Ulkus Syndrom(SRUS),systemische Sklerose<br>9. Der Patient hatte jemals eine Darmverstopfung mit Krankenhausaufenthalt oder einer Notfallbehandlung oder Laxantien- oder Einlaufabusus oder ischämische Kolitis oder Beckenbodendysfunktion (außer wenn eine erfolgreiche Behandlung durch einen normalen Ballon-Expulsion-Test dokumentiert wurde)<br>10. Der Patient hatte eine Operation, die eine der folgenden Kriterien erfüllt:<br>a. Bariatrische Chirurgie zur Behandlung von Adipositas oder ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung eines Teils des GI-Trakts<br>b. OP des Bauchs, Beckens oder des Retroperitonealraums während der letzten 6 Monate vor Screeningphase<br>c. Eine Gallenblasenentfernung oder Blinddarmoperation während der letzten 60 Tage vor Screeningphase<br>d. Andere größeren Operationen während der 30 Tage vor Screeningphase<br>11. Der Patient hatte einen Tumor. Basalzellkarzinom (BCC) oder Plattenephitelkarzinom (SCC) der Haut waren zugelassen. (Bemerkung: Patienten mit einer Krebs-Historie wurden zur Studie zugelassen, wenn sie eine vollständige Rückbildung über die Dauer von 5 Jahren vor der Screening-Phase nachweisen konnten.)<br>12. Der Patient hatte eine diabetische Neuropathie.<br>13. Der Patient hatte eine behandelte Schilddrüsenunterfunktion, für welche die Thyroidhormon-Dosis 6 Wochen vor Screening-Phase nicht stabil eingestellt war.<br>14. Der Patient berichtete von einem Alkohol- oder Drogenmissbrauch während der 12 Monate vor der Screening-Phase (Bemerkung: lag die Diagnose Missbrauch von Alkohol oder Drogen ≥12 Monate vor der Screening-Phase, konnten die Patienten eingeschlossen werden, wenn Sie keinen aktuellen Missbrauch berichteten.)<br>15. Der Patient berichtet einen BSFS-Wert von 6 (breiiger Stuhlgang) für > 1 SBM oder einen BSFS Score von 7 (wässriger Stuhlgang) bei einem SBM innerhalb der 14 Tage vor der Behandlungsphase.<br>16. Der Patient verwendete Bedarfsmedikation (Bisacodyltabletten oder -zäpfchen) oder ein anderes Laxativum, Zäpfchen oder Einlauf am Tag vor oder am Tag der Randomisierung.<br>17. Der Patient berichtete vom Gebrauch einer nicht erlaubten Medikation (ausgenommen sind Laxantien, Zäpfchen und Einläufe) während der Vorbehandlungsphase oder war nicht bereit, die Einschränkungen in Bezug auf die Studien- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | begleitende Medikation einzuhalten (siehe Anhang 2 des Studienprotokolls) (Bemerkung: Der Gebrauch von Ballaststoffen, volumenfördernden Abführmitteln und Miniklistiern (Docusat) war erlaubt, wenn der Patient den stabilen Gebrauch 30 Tage vor der Screening-Phase und die stabile Einnahme während der Studie bestätigte.)<br>18. Der Patient hatte einen Krankenhausaufenthalt wegen einer psychatrischen Störung oder berichtete von einem Selbstmordversuch innerhalb der 2 Jahre vor der Screening-Phase.<br>19. Der Patient erhielt ein anderes Prüfpräparat innerhalb der 30 Tage vor der Screening-Phase oder plante ein anderes Prüfpräparat einzunehmen oder verwendete ein innerhalb von Studien zu prüfendes Gerät.<br>20. Der Patient hatte eine akute oder chronische Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchenden zu einem vorzeitigen Studienabbruch führen könnte.<br>21. Der Patient wurde in eine andere Linaclotid-Studie (Phase 1 oder Phase 2) randomisiert (Patienten, die in diesen Studien nicht randomisiert wurden, sind für die vorliegende Studie potentiell möglich) oder ist zu einem früheren Zeitpunkt in diese oder eine andere Phase 3-Linaclotid-Studie (Vorbehandlungsphase) aufgenommen worden.<br>22. Der Patient war direkt oder indirekt an der Durchführung oder Leitung der Studie als Prüfarzt, Studienkoordinator oder als anderes Personal involviert oder er war ein Angehöriger ersten Grades oder ein im gleichen Haushalt lebender Angehöriger der o.g. direkt oder indirekt in diese Studie involvierten Person.<br>23. Der Patient war noch innerhalb der Screening- oder Vorbehandlungsphase, nachdem die Rekrutierung durch den Sponsor beendet wurde. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Es handelt sich um eine multizentrische Studie.<br>In 111 US Zentren war mindestens 1 Patient, der in die Studienteilnahme einwilligte, und in 102 Zentren war mindestens ein Patient, der randomisiert wurde. |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Interventionen:<br>• 290 µg Linaclotid pro Tag, 30 min vor dem Frühstück<br>• Placebo pro Tag, 30 min vor dem Frühstück<br>Am Tag der Randomisierung (Tag 1), nach Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 20 wurde den Patienten eine Flasche mit 35 identisch aussehenden Kapseln ausgehändigt. |
| | 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 | <u>Die 4 Primären Zielkriterien der US sind:</u><br>1) 9/12 Wochen Responderrate abdominelle Schmerzen und CSBM (APC) Responder 3+1: Ein wöchentlicher APC 3+1 Responder war ein Patient, der mindestens 3 CSBM und ein Anstieg von mindestens einem CSBM im Vergleich zu Baseline hatte sowie eine Abnahme von mindestens 30 % der NRS für abdominelle Schmerzen innerhalb einer Woche. Ein 9/12 Week APC 3+1 Responder erfüllte die Kriterien in mindestens 9 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase.<br>2) 9/12 Wochen Responderrate CSBM 3+1: Ein wöchentlicher CSBM 3+1 Responder war ein Patient, der mindestens 3 CSBM und ein Anstieg von mindestens einem CSBM im Vergleich zu Baseline pro Woche hatte und diese Kriterien in mindestens 9 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase erfüllte.<br>3) 9/12 Wochen Responderrate abdominelle Schmerzen: Ein wöchentlicher Responder war ein Patient, der eine Abnahme von mindestens 30 % der NRS für abdominelle Schmerzen innerhalb einer Woche zeigte. Ein Responder erfüllte die Kriterien in mindestens 9 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase.<br>4) 6/12 Wochen Responderrate APC +1: Ein wöchentlicher APC +1 Responder war ein Patient, der ein Anstieg von mindestens einem CSBM im Vergleich zu Baseline pro Woche hatte sowie eine Abnahme von mindestens 30 % der NRS für abdominelle Schmerzen innerhalb einer Woche. Ein 6/12 Week APC +1 Responder erfüllte die Kriterien in mindestens 6 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase.<br>Für jedes primäre Zielkriterium musste der Patient ≥ 4 vollständige IVRS-Anrufe pro Behandlungswoche tätigen, um als Responder anerkannt zu werden.<br><u>Die 2 Co-primären Zielkriterien der EU sind:</u><br>1) 12-Wochen Responderrate abdominelle Schmerzen und Beschwerden: Dieser Patient erfüllt die Kriterien für 6 der ersten 12 Wochen der Behandlungsphase. Ein wöchentlicher Respinder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden Responder berichtet eine durchschnittliche Verbesserung um 30 % versus Baseline (abdominelle Schmerzen oder abdominelle Beschwerden ) innerhalb einer Woche ohne sich im Vergleich zu Baseline zu verschlechtern.<br>2) 12 Wochen Responderrate Grad der Verbesserung der RDS- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Symptome: Dieser Patient erfüllt die Kriterien für 6 der ersten 12 Wochen der Behandlungsphase. Ein wöchentlicher Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome antwortete auf die Fragen mit „deutlich entlastet“ oder „vollständig entlastet“ (d.h. ein Wert von ≤ 2).<br>Die 10 sekundären US-Zielparameter sind (8 Änderung von Baseline-Parameter und 2 Responder-Parameter):<br>(1) Die Änderung der durchschnittlichen CSBM-Frequenz versus Baseline (12 Wochen)<br>(2) Die Änderung der durchschnittlichen SBM-Frequenz versus Baseline (12 Wochen)<br>(3) Die Änderung der durchschnittlichen Stuhlkonsistenz versus Baseline (12 Wochen)<br>(4) Die Änderung des durchschnittlichen mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang versus Baseline (12 Wochen)<br>(5) Die Änderung der durchschnittlichen abdominellen Schmerzen innerhalb versus Baseline (12 Wochen)<br>(6) Die Änderung der durchschnittlichen abdominellen Beschwerden versus Baseline (12 Wochen)<br>(7) Die Änderung der durchschnittlichen Blähungen versus Baseline (12 Wochen)<br>(8) Die prozentuale Änderung der Tage ohne abdominelle Schmerzen versus Baseline (12 Wochen)<br>(9) 6/12 Wochen CSBM +1 Responder<br>(10) 6/12 Wochen Responder für abdominelle Schmerzen<br>Die 6 sekundären EU-Zielkriterien sind:<br>• Responder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden (26 Wochen)<br>• Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (26 Wochen)<br>• sowie die US-Zielkriterien (1), (3), (4) und (7) (s.o.)<br>Zusätzliche Zielkriterien:<br>Die zusätzlichen Zielkriterien sollten die primären und sekundären Zielkriterien unterstützen. (US-Parameter siehe Kapitel 9.7.1.3.5, EU-Parameter siehe Kapitel 9.7A.1.3.3 des CSR)<br>Zielkriterien zur Sicherheit:<br>• Unerwünsche Ereignisse (UE)<br>• klinische Laboruntersuchungen<br>• Vitalparameter<br>• EKG |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Es wurden 2 Protokoll-Änderungen bezüglich des Endpunkts durchgeführt.<br>1. Änderung: Es wurden weitere Zielparameter (*Primary and Secondary Parameters for Submission to EMEA*, EU-Parameter, siehe 6a) eingeführt, um die europäischen Anforderungen der EMA zu erfüllen. Außerdem wurden |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Auswertungen einer per-protocol-Population aufgenommen.<br>2. Änderung: In der ursprünglichen Version des Protokolls, wurden drei primäre Zielparameter definiert:<br>1. 12-Wochen abdominelle Schmerzen und CSBM ("APC") Responder (definiert als 75% der Zeit Responder)<br>2. 12-Wochen CSBM Responder (75% der Zeit Responder),<br>3. 12-Wochen Responder für abdominelle Schmerzen (75% der Zeit Responder), beurteilt auf wöchentlicher Basis.<br>Im September 2009 wurden diese primären Parameter im Protokoll in die bereits beschriebenen 4 primären Zielparameter der US (6a) geändert.<br>Zusätzlich wurde eine hierarchische Struktur für die statistische Auswertung in 5 Schritten definiert, die ersten 3 sind hier aufgeführt:<br>1. 4 prim. Zielparameter<br>2. 4 sek. Zielparameter (CSBM-Frequenz, SBM-Frequenz, Stuhlkonsistenz, mit Pressen / Schmerzen verbundener Stuhlgang)<br>3. 3 sek. Zielparameter (abdominelle Beschwerden, abdominelle Schmerzen, Blähungen)<br>Die Parameter in jedem individuellen Schritt wurden alle mit einer Gesamt-Typ-I-Fehlerrate von 0,05 mittels der Hochberg Methode für multiples Testen getestet. (siehe Statisik).<br>Begründung für 2: Berücksichtigung des aktuellen Entwurfs der FDA Guidance for Industry, Irritable Bowel Syndrome, Clinical Evaluation of Products for Treatment (dated March 2010) |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Für diese Studie wurde eine Fallzahl von annähernd 800 Patienten geplant, wovon 400 je Behandlungsgruppe (290 µg Linaclotid, Placebo) randomisiert werden sollten. Die Größe der Fallzahl basierte auf den allgemeinen Ergebnissen der Wirksamkeit der Studie MCP-103-202.<br>Die Fallzahl umfasste 800 Patienten (400 in jeder Behandlungsgruppe), um eine Power (Teststärke) von mindestens 95% zu gewährleisten und um eine Differenz von 15% bei dem Anteil der Patienten, die Responder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden (45% vs 60%) bzw. für den Grad des Rückgangs der RDS-Symptome (21% vs 36%) sind, mit einem zweiseitigen α-Fehler von 0,05 detektieren zu können. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Verwendung des „Interactive voice response system“ (IVRS) |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Es wurde eine Blockrandomisierung von 4 erzeugt, um in jedem Zentrum eine ausgewogene Verteilung der Patienten zu erhalten. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte nach Besuch 3. Die PID-Nummer (Patientennummer über die gesamte Studiendauer) hatte 7 Ziffern (ersten 3 Ziffern = Studie-Center-Nummer, dann 1-stelliger Versuchsindikator ('2'), letzten 3 Ziffern = Patienten, die aufsteigend zugewiesen wurden (001, 002, …).<br>Patienten, die alle Kriterien der Screening- und Vorbehandlungsphase erfüllten, wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert (Randomisierungsnummer via IVRS zugewiesen).<br>Die Randomisierungsliste wurde vom Randomisierung Code Administrator (RCA) des Forest Research Instituts generiert und für ICON Clinical Research (die IVRS Auftragsforschungsorganisation [CRO]) bereitgestellt und gesichert.<br>Die Patienten wurden in eine der zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert (Linaclotid Dosis von 290 µg/Tag oder Placebo).<br>Alle Studienmedikation wurde in Flaschen mit 35 Kapseln geliefert und war mit Protokoll-Nummer, Lagerungsinformation, dem Wortlaut *Caution: New Drug—Limited by Federal Law to Investigational Use* und Anwendungsinformation (täglische Einnahme morgens, mindestens 30 min. vor dem Frühstück) gekennzeichnet. Unmittelbar vor der Abgabe der Studienmedikation wurde im Prüfzentrum des Patienten die Initialen und die Patienten-Identifikationsnummer (PID) auf dem Etikett vermerkt. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu? | Verwendung des „Interactive voice response system“ (IVRS) – Investigator rief das IVRS (bereitgestellt von CRO ICON Clinical Research, Sugar Land, Texas, USA) an, um Patient für die Pre-Randomisierung zu registrieren. Danach tätigte der Patient IVRS-Anrufe, um die täglich benötigten Informationen zu den unterschiedlichen Fragebögen zu übermitteln. Diese Informationen wurden verwendet, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu verifizieren und die Eignung des Patienten für das IVRS-System zu bestimmen. Nach Einschluss des Patienten, wurde die Randomisierung durch das IVRS durchgeführt. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten | Diese Studie war eine doppelblinde Studie. Die |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | 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? | Randomisierungscodes wurden vom Randomization Code Administrator des Forest Research Instituts, der nicht als Statistiker in der Auswertung der Studiendaten fungierte, generiert. Diese Codes wurden Passwort-geschützt an die IVRS CRO übermittelt. Die Patienten erhielten gleich-aussehende Kapselbehälter sowie Kapseln. Somit waren<br>a) die Patienten verblindet<br>b) Patienten (nahmen selbst die Medikation ein) und c) verblindet |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | - |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Um die unterschiedlichen Anforderungen der EMA und FDA zu erfüllen, wurden verschiedene statistische Analysenpläne (SAP) mit unterschiedlichen primären / sekundären Zielparametern angewendet. Die folgende Beschreibung der statistischen Methoden beruht auf der europäischen SAP.<br>Die Studie hatte die Co-primären Endpunkte Responder für "12-Wochen abdominelle Schmerzen und Beschwerden" und "12 Wochen Grad der Verbesserung der RDS-Symptome". Die Responder wurden nach vorher festgelegten Kriterien bestimmt. Statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zu Placebo waren in beiden primären Zielparametern erforderlich, um das primäre Ziel der Studie zu erreichen.<br>Alle Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population. Die PP Population wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet. Die ITT-Population wurde folgendermaßen definiert: Alle Patienten der Sicherheitspopulation, die mindestens ein Anruf via IVRS nach der Randomisierung zur Informationsübermittlung tätigten (dh, eine Beurteilung der abdominellen Schmerzen in schlimmster Form, spontaner Stuhlgang, (SBM), ein vollständiger spontaner Stuhlgang (CSBM). Die PP-Population wurde als eine Untergruppe der ITT-Population folgendermaßen definiert: a) erfüllt alle Ein- und Ausschlusskriterien; b) keine Protokollverletzungen.<br>Für die Responder-Analysen der beiden co-primären Zielparameter wurde der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet. Es wurde die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder für jede Behandlungsgruppe, der Unterschied in den Responderraten zwischen den Behandlungsgruppen, die Odds Ratio mit KI sowie der zweiseitige p-Wert berechnet.<br>Für kontinuierliche sekundären Zielparameter wurden die Änderung versus Baseline und die Gruppendifferenz berechnet. Außerdem wurden die LSM (Least squares mean) Änderung vs. Baseline, die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen, das korrespondierende Konfidenzintervall und der 2-seitige p-Wert mittels ANCOVA-Modell (analysis of covariance – Faktoren: Behandlungsgruppe und geographischen Regionen, Kovariable: Baseline-Wert) berechnet:<br>Es wurde zwischen wichtigste, unterstützende und zusätzliche |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | sekundären Zielparametern unterschieden<br>Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte aufgrund einer hierarchischen Folge der Zielparameter. In jedem Schritt wurde ein Satz von Hypothesen getestet. Ein Fortschreiten zum nächsten Schritt erfolgte erst, wenn alle Hypothesen in dem vorherigen Schritt abgelehnt wurden. In jedem Schritt wurde der Typ-I-Fehler auf dem Niveau 0,05 kontrolliert: Im ersten Schritt der Co-primären Zielparameter war statistische Signifikanz erforderlich; die Typ I-Fehlerraten in den folgenden Schritten wurden mittels der Hochberg-Methode für multiples Testen kontrolliert. Die unterstützenden und zusätzlichen sekundären Zielparameter wurden ohne Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate untersucht, daher werden die Effekte mit deskriptiver Statistik beschrieben.<br>Wenn nicht anders angegeben, wurde ein OC (*observed cases*) Ansatz verwendet. In vermerkten Fällen wurde unterschiedlich mit fehlenden Daten umgegangen. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt. Wenn der Wert für einen primären Zielparameter für eine Behandlungswoche fehlte, wurde der Patient als ein Non-Responder für diese Woche betrachtet; für die wöchentlichen Responder-Parameter mit täglichen IVRS-Angaben wurde ein Patient mit weniger als 4 vollständigen IVRS-Anrufen während einer Behandlungswoche als Non-Responder für diese Woche bewertet. Bei Parametern, die auf einer wöchentlichen Basis definiert wurden, wurde als Sensitivitätsanalyse der *last observation carried forward* (LOCF) Ansatz angewandt (d.h. der letzte nicht fehlende wöchentliche Wert wurde für die Analyse verwendet).<br>Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für abdominelle Schmerzen und Beschwerden und Grad der Verbesserung der RDS-Symptome für die 12-wöchige Behandlung durchgeführt. Der primäre Endpunkt Responderrate abdominelle Schmerzen und Beschwerden wurde mit alternativen Responder Definitionen (≥ 40% und ≥ 50% Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert anstelle von ≥ 30% pro Woche) analysiert. Eine longitudinale Analyse wurde für abdominelle Schmerzen und Beschwerden und Grad der Verbesserung der RDS-Symptome unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen Modell (Logit-Link-Funktion) durchgeführt. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen bezüglich der Zentren wurden aufgrund der geringen Anzahl von Patienten je Zentrum nicht durchgeführt. A priori definierte Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht wurden mit der gepoolten ITT-Population der Phase-III-Studien durchgeführt. In weiteren Post-hoc-Subgruppenanalysen wurde nach Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und BMI ausgewertet. |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die | Linaclotid (290 µg)<br>a) 402 Patienten wurden randomisiert<br>b) 402 Patienten haben die geplante Intervention erhalten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | c) 401 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt[#]<br>Placebo<br>a) 403 Patienten wurden randomisiert<br>b) 403 Patienten haben die geplante Intervention erhalten<br>c) 403 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt<br>[#] Ein Patient hatte keinen IVRS-Anruf nach Randomisierung |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Linaclotid (290 µg)<br>108 Patienten haben die Studie nicht beendet<br>41 Unerwünschte Ereignisse:<br>8 Protokollverletzungen<br>24 Teilnahme abgelehnt<br>18 Lost to Follow-up<br>15 Ungenügender therapeutischer Response<br>2 Andere<br>Placebo<br>98 Patienten haben die Studie nicht beendet<br>10 Unerwünschte Ereignisse:<br>11 Protokollverletzungen<br>26 Teilnahme abgelehnt<br>13 Lost to Follow-up<br>33 Ungenügender therapeutischer Response<br>5 Andere |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | 02. Juli 2009 – 03. September 2010<br>Die Studie war in 3 unterschiedliche Abschnitte aufgeteilt:<br>Screening-Phase (Tag 42 bis Tag 15)<br>Vorbehandlungsphase (Tag 14 bis Tag 1)<br>Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 183) |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde plangemäß beendet |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

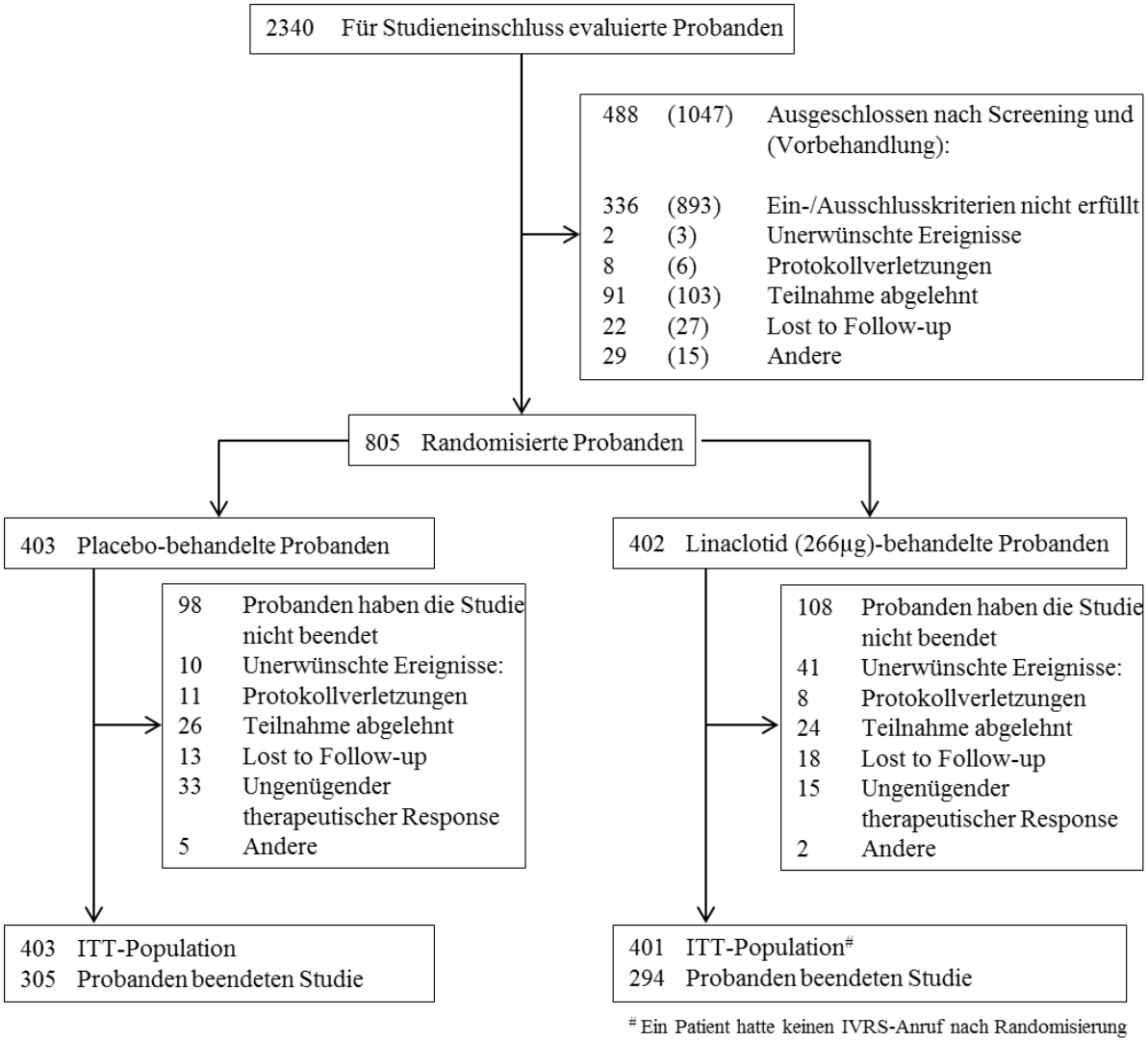

2340 Für Studieneinschluss evaluierte Probanden
488 (1047) Ausgeschlossen nach Screening und (Vorbehandlung):
336 (893) Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt
2 (3) Unerwünschte Ereignisse
8 (6) Protokollverletzungen
91 (103) Teilnahme abgelehnt
22 (27) Lost to Follow-up
29 (15) Andere
805 Randomisierte Probanden
403 Placebo-behandelte Probanden
402 Linaclotid (266µg)-behandelte Probanden
98 Probanden haben die Studie nicht beendet
10 Unerwünschte Ereignisse:
11 Protokollverletzungen
26 Teilnahme abgelehnt
13 Lost to Follow-up
33 Ungenügender therapeutischer Response
5 Andere
108 Probanden haben die Studie nicht beendet
41 Unerwünschte Ereignisse:
8 Protokollverletzungen
24 Teilnahme abgelehnt
18 Lost to Follow-up
15 Ungenügender therapeutischer Response
2 Andere
403 ITT-Population
305 Probanden beendeten Studie
401 ITT-Population#
294 Probanden beendeten Studie
# Ein Patient hatte keinen IVRS-Anruf nach Randomisierung

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lin-MD-31

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| - | **Studienziel** | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel der Studie war die Bestimmung der Effektivität und Sicherheit von Linaclotid (290 µg) in der Behandlung von Patienten mit schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) |
| - | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Es handelt sich um eine mulitzentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-, 12 +4 Wochen –Studie, aufgeteilt in 4 unterschiedliche Phasen:<br>**Screening-Phase (bis zu 21 Tagen):** Diese Phase der Studie begann mit der Unterzeichnung der „informed consent form“ (ICF). Während der 21 Tage wurde die Eignung der Patienten für die Vorbehandlungsphase bestimmt.<br>**Vorbehandlungsphase (14-21 Tage**): Die Patienten nutzen das „Interactive voice response system (IVRS)“, um folgende Informationen durch tägliche Anrufe zu übermitteln:<br>• Tägliche Stuhlgewohnheiten und tägliche Einschätzung der Symptom-Schwere des Patienten<br>• Wöchentliche Einschätzung der Symptom-Schwere des Patienten sowie wöchentliche allgemeine Einschätzung des Patienten<br>• Der Gebrauch von Bedarfsmedikation oder anderer Laxantien, Zäpchen oder Einläufen.<br><br>Patienten, die alle Einschlusskritierien erfüllten, wurden in die Phase der Behandlung eingeschlossen.<br>**Behandlungsphase (1-84 Tage):** Die Behandlung begann mit der Randomisierung (290 µg Linaclotid und Placebo, 1:1) und dauerte 12 Wochen. Die Einnahme der zugeteilten Medikation geschah einmal pro Tag, morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück. Die Patienten übermittelten täglich via IVRS die täglichen und wöchentlichen Einschätzungen (s.o.).<br>Lebensqualität- und andere Bewertungsbögen wurden während der Studien-begleitenden Arztbesuche ausgefüllt.<br>**Randomisierte Austrittsphase/RW-Phase (*withdrawal*) (1-28 Tage) :**<br>Alle Patienten, welche die Behandlungsphase abgeschlossen hatten, werden in die RW-Phase eingeschlossen. Linaclotid-Patienten werden entweder in die Placebo- oder Linaclotid-Gruppe randomisiert, Placebo-Patienten werden zur Linaclotid-Behandlung randomisiert. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Es wurden keine relevanten Änderungen zur Methodik vorgenommen |
| **4** | Probanden / Patienten | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien**<br>1. Schriftliches ICF liegt vor.<br>2. Patient war männlich oder weiblich (nicht schwanger) zum Zeitpunkt des Screenings und Frauen war das Stillen nicht gestattet.<br>3. Sexuell aktive, gebährfähige Frauen stimmten zu, bis zum Ende der Studie mit einer der folgenden Methoden zu verhüten:<br>a. Hormonelle Kontrazeption (Orale Kontrazeptiva, Kontrazeptiva Implantate, Injektion von oralen Kontrazeptiva)<br>b. 2-facher Schutz (z.B. Kondom plus z.B. Diaphragma)<br>c. Operative Sterilisation<br>d. Monogame Beziehung mit einem durch Vasektomie sterilisiertem Partner<br>4. Gebährfähige Frauen hatten sowohl einen negativen Serum- als auch einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Randomisierung<br>5. Patient erfüllte die Darmspiegelung-Anforderungen, die durch die American Gastroenterological Association guidelines beschrieben wurden (Anhang III des Studienprotokolls)<br>6. Der Patient hatte keine klinisch signifikanten Befunde bei der körperlichen Untersuchung, dem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und den klinischen Labortests (klinisches Blutbild, Drogen-Urin-Screen, Urinanalyse) nach Unterzeichnung des ICF aber vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation. (Hinweis: Der Studienleiter entschied, ob ein bestimmtes Ergebnis klinisch signifikant war. Dabei muss er prüfen, ob der jeweilige Befund verhindern könnte, dass die Patienten nach Studienprotokoll handeln oder ausgeschlossen werden oder dass es zu möglichen Fehleinschätzungen bei den Zielparametern und Sicherheitsparametern kommen kann.)<br>7. Patient erfüllt die ROM-II-Kritierien für RDS-O:<br>Der Patient berichtet von abdominellen Schmerzen, die mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) während der 12 Monate bevor Studienbeginn oder bevor der dauerhaften Behandlung mit Tegaserod oder Lubiproston andauerten. Mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien müssen zusätzlich erfüllt sein:<br>• Erleichterung der Beschwerden nach der Defäkation<br>• Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder<br>• Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz<br>8. Patient berichtet von < 3 Stuhlgängen pro Woche (Auftreten des Stuhlgangs ohne Gebrauch von Laxantien, Zäpfchen oder Einläufen, 24 h vorher verabreicht). Außerdem tritt mindestens eines der folgenden Symptome für mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) in den 12 Monaten bevor Studienbeginn oder vor dauerhafter Einnahme von Tegaserod, Lubiproston, Polyethylenglycol 3350 oder einem anderen Abführmittel auf:<br>a. Anstrengung bei > 25% der Stuhlgänge<br>b. Klumpig oder harte Konsistenz von > 25% der Stuhlgänge<br>c. Gefühl der nicht vollständigen Entleerung > 25% der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Stuhlgänge<br>9. Der Patient hat einen durchschnittlichen Score ≥ 3.0 für seine abdominellen Schmerzen via IVRS berichtet. Benutzt wurde dazu eine 11-Punkte-Skala (NRS – Numerical rating scale) während der 14 Tage vor Behandlungsphase.<br>10. Patienten berichten von durchschnittlich < 3 vollständigen spontanen Stuhlgängen (CSBM) und ≤ 5 spontanen Stuhlgängen (SBM) pro Woche via IVRS während der 14 Tage vor Beginn der Behandlungsphase<br>(Hinweis: Ein vollständige, spontaner Stuhlgang (CSBM) ist ein SBM, der mit einem Gefühl der kompletten Entleerung assoziert ist). Ein spontaner Stuhlgang (SBM) ist ein Stuhlgang, der ohne die Verwendung von Laxantien, Zäpfchen oder Einläufen, die am Tag des Stuhlgangs oder am Tag vor Stuhlgang eingenommen wurden, auftritt.<br>11. Der Patient hatte an 10 von 14 Tagen vor der Behandlungsphase die Anforderungen in Bezug auf die IVRS-Anrufe erfülllt.<br>12. Der Patient war damit einverstanden die Verwendung von Laxantien vor dem Zeitpunkt der Behandlung auf die im Protokoll definierte Bedarfsmedikation (Rescue Medicine - Bisacodyl-Tabletten und -Zäpfchen) zu beschränken.<br>13. Der Patient sprach Spanisch oder Englisch fließend.<br>14. Der Patient hatte ununterbrochenen Zugriff auf ein Tonwahltelefon während der Studie.<br>15. Der Patient stimmte zu, keine Lebensstil-Änderungen, die einen Effekt auf RDS-O Symptome haben könnten (z.B. Beginn einer neuen Ernährung oder Änderung der sportlichen Betätigung) ab der Zeit der ICF-Unterschrift bis zum letzten Studienbesuch vorzunehmen.<br>**Ausschlusskriterien**<br>1. Patient berichtet von breiigem oder wässrigem Stuhlgang (Bristol Stuhlformen Skala (BSFS)-Wert: 6 oder 7) in Abwesenheit von Laxantien, Zäpfchen, Einläufen oder nicht erlaubter Medikation für > 25% seiner Stuhlgänge während 12 Wochen vor Screening-Phase.<br>2. Der Patient hat eine strukturelle Abnormalität des Gastrointestinaltrakts (GI) oder eine bestehende bzw. abgeklungene Erkrankung, welche die GI-Motilität beeinflussen könnte.<br>3. Patient mit Diagnose von familiärer adenomatöser Polypose, hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) oder einer andere Form eines familiären Dickdarmkrebses oder entzündlicher Darmerkrankung. In der Familie des Patienten tritt eine familiäre adenomatöse Polypose oder ein hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom auf.<br>4. Der Patient hatte kürzlich sowohl unerklärbare als auch klinisch signifikante Alarmsymptome (untere GI-Blutung [rektale Blutung oder Häm-positiver Stuhlgang], Eisenmangelanämie oder unerklärbare Anämie oder Gewichtsverlust) oder systemische Anzeichen auf eine Infektion oder Kolitis.<br>5. Der Patient hatte ein aktives Magengeschwür (d.h. entweder |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | nicht ausreichend therapiert oder nicht stabil unter der Therapie).<br>6. Der Patient hatte eine Difertikulitis oder eine andere chronische Erkrankung, (wie chronische Pankreatitis, polyzystische Nierenerkrankung, Ovarialzysten, Endometriosis, Laktoseintoleranz) die mit abdominellen Schmerzen oder Beschwerden assoziiert sein können und die Untersuchungen während der Studie beeinflussen können.<br>7. Der Patient hatte eine ZNS-Erkrankung, die potentiell eine Obstipation verursachen konnte (d.h. Parkinson, Rückenmarksverletzung, Multiple Sklerose)<br>8. Der Patient hatte bereits einer der folgenden Erkrankungen, die mit Obstipation assoziiert sein können: Pseudoobstruktion, Dickdarm-Trägheit, Megakolon, Megarektum, Darmverschluss, Beckenbodensenkung, Solitäres Rektum-Ulkus Syndrom(SRUS),systemische Sklerose<br>9. Der Patient hatte jemals eine Darmverstopfung mit Krankenhausaufenthalt oder einer Notfallbehandlung oder Laxantien- oder Einlaufabusus oder ischämische Kolitis oder Beckenbodendysfunktion (außer wenn eine erfolgreiche Behandlung durch einen normalen Ballon-Expulsion-Test dokumentiert wurde)<br>10. Der Patient hatte eine Operation, die eine der folgenden Kriterien erfüllt:<br>• Bariatrische Chirurgie zur Behandlung von Adipositas oder ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung eines Teils des GI-Trakts<br>• OP des Bauchs, Beckens oder des Retroperitonealraums während der letzten 6 Monate vor Screeningphase<br>• Eine Gallenblasenentfernung oder Blinddarmoperation während der letzten 60 Tage vor Screeningphase<br>• Andere größeren Operationen während der 30 Tage vor Screeningphase<br>11. Der Patient hatte einen Tumor. Ein Basalzellkarzinom (BCC) oder Plattenephitelkarzinom (SCC) der Haut waren zugelassen. (Bemerkung: Patienten mit einer Krebs-Historie wurden zur Studie zugelassen, wenn sie eine vollständige Rückbildung über die Dauer von 5 Jahren vor der Screening-Phase nachweisen konnten.)<br>12. Der Patient hatte eine diabetische Neuropathie.<br>13. Der Patient hatte eine behandelte Schilddrüsenunterfunktion, für welche die Thyroidhormon-Dosis 6 Wochen vor Screening-Phase nicht stabil eingestellt war.<br>14. Der Patient berichtete von einem Alkohol- oder Drogenmissbrauch während der 12 Monate vor der Screening-Phase (Bemerkung: lag die Diagnose Missbrauch von Alkohol oder Drogen ≥12 Monate vor der Screening-Phase, konnten die Patienten eingeschlossen werden, wenn Sie keinen aktuellen Missbrauch berichteten.) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 15. Der Patient berichtet einen BSFS-Wert von 6 (breiiger Stuhlgang) für > 1 SBM oder einen BSFS Score von 7 (wässriger Stuhlgang) bei einem SBM innerhalb der 14 Tage vor der Behandlungsphase.<br>16. Der Patient verwendete Bedarfsmedikation (Bisacodyltabletten oder -zäpfchen) oder ein anderes Laxativum, Zäpfchen oder Einlauf am Tag vor oder am Tag der Randomisierung.<br>17. Der Patient berichtete vom Gebrauch einer nicht erlaubten Medikation (ausgenommen sind Laxantien, Zäpfchen und Einläufe) während der Vorbehandlungsphase oder war nicht bereit, die Einschränkungen in Bezug auf die Studien-begleitende Medikation einzuhalten (siehe Anhang 2 des Studienprotokolls) (Bemerkung: Der Gebrauch von Ballaststoffen, volumenfördernden Abführmitteln und Miniklistiern (Docusat) war erlaubt, wenn der Patient den stabilen Gebrauch 30 Tage vor der Screening-Phase und die stabile Einnahme während der Studie bestätigte.)<br>18. Der Patient hatte einen Krankenhausaufenthalt wegen einer psychatrischen Störung oder berichtete von einem Selbstmordversuch innerhalb der 2 Jahre vor der Screening-Phase.<br>19. Der Patient erhielt ein anderes Prüfpräparat innerhalb der 30 Tage vor der Screening-Phase oder plante ein anderes Prüfpräparat einzunehmen oder verwendete ein innerhalb von Studien zu prüfendes Gerät.<br>20. Der Patient hatte eine akute oder chronische Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchenden zu einem vorzeitigen Studienabbruch führen könnte.<br>21. Der Patient wurde in eine andere Linaclotid-Studie (Phase 1 oder Phase 2) randomisiert (Patienten, die in diesen Studien nicht randomisiert wurden, sind für die vorliegende Studie potentiell möglich) oder ist zu einem früheren Zeitpunkt in diese oder eine andere Phase 3-Linaclotid-Studie (Vorbehandlungsphase) aufgenommen worden.<br>22. Der Patient war direkt oder indirekt an der Durchführung oder Leitung der Studie als Prüfarzt, Studienkoordinator oder als anderes Personal involviert oder er war ein Angehöriger ersten Grades oder ein im gleichen Haushalt lebender Angehöriger der o.g. direkt oder indirekt in diese Studie involvierten Person.<br>23. Der Patient war noch innerhalb der Screening- oder Vorbehandlungsphase, nachdem die Rekrutierung durch den Sponsor beendet wurde. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in 111 US Zentren und 7 Zentren von Canada durchgeführt wurde. |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Interventionen:<br>• 290 µg Linaclotid pro Tag, 30 min vor dem Frühstück<br>• Placebo pro Tag, 30 min vor dem Frühstück<br>Am Tag der Randomisierung (Tag 1 wurde den Patienten eine Flasche mit 35 identisch aussehenden Kapseln ausgehändigt. |
| | 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 | <u>Die 4 Primären Zielkriterien der US sind:</u><br>1) 9/12 Wochen Responderrate abdominelle Schmerzen und CSBM (APC) Responder 3+1: Ein wöchentlicher APC 3+1 Responder war ein Patient, der mindestens 3 CSBM und ein Anstieg von mindestens einem CSBM im Vergleich zu Baseline hatte sowie eine Abnahme von mindestens 30 % der NRS für abdominelle Schmerzen innerhalb einer Woche. Ein 9/12 Week APC 3+1 Responder erfüllte die Kriterien in mindestens 9 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase.<br>2) 9/12 Wochen Responderrate CSBM 3+1: Ein wöchentlicher CSBM 3+1 Responder war ein Patient, der mindestens 3 CSBM und ein Anstieg von mindestens einem CSBM im Vergleich zu Baseline pro Woche hatte und diese Kriterien in mindestens 9 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase erfüllte.<br>3) 9/12 Wochen Responderrate abdominelle Schmerzen: Ein wöchentlicher Responder war ein Patient, der eine Abnahme von mindestens 30 % der NRS für abdominelle Schmerzen innerhalb einer Woche zeigte. Ein Responder erfüllte die Kriterien in mindestens 9 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase.<br>4) 6/12 Wochen Responderrate APC +1: Ein wöchentlicher APC +1 Responder war ein Patient, der ein Anstieg von mindestens einem CSBM im Vergleich zu Baseline pro Woche hatte sowie eine Abnahme von mindestens 30 % der NRS für abdominelle Schmerzen innerhalb einer Woche. Ein 6/12 Week APC +1 Responder erfüllte die Kriterien in mindestens 6 von 12 Wochen innerhalb der Behandlungsphase.<br>Für jedes primäre Zielkriterium musste der Patient ≥ 4 vollständige IVRS-Anrufe pro Behandlungswoche tätigen, um als Responder anerkannt zu werden.<br><u>Die 2 Co-primären Zielkriterien der EU sind:</u><br>1) 12-Wochen Responderrate abdominelle Schmerzen und Beschwerden: Dieser Patient erfüllt die Kriterien für 6 der ersten 12 Wochen der Behandlungsphase. Ein wöchentlicher Responder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden berichtet eine durchschnittliche Verbesserung um 30 % versus Baseline (abdominelle Schmerzen oder abdominelle Beschwerden ) innerhalb einer Woche ohne sich im Vergleich zu Baseline zu verschlechtern.<br>2) 12 Wochen Responderrate Grad der Verbesserung der RDS-Symptome: Dieser Patient erfüllt die Kriterien für 6 der ersten 12 Wochen der Behandlungsphase. Ein wöchentlicher Responder für den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome antwortete auf die Fragen mit „deutlich entlastet“ oder |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | „vollständig entlastet“ (d.h. ein Wert von ≤ 2).<br>Die 10 sekundären US-Zielparameter sind (8 Änderung von Baseline-Parameter und 2 Responder-Parameter):<br>(1) Die Änderung der durchschnittlichen CSBM-Frequenz versus Baseline (12 Wochen)<br>(2) Die Änderung der durchschnittlichen SBM-Frequenz versus Baseline (12 Wochen)<br>(3) Die Änderung der durchschnittlichen Stuhlkonsistenz versus Baseline (12 Wochen)<br>(4) Die Änderung des durchschnittlichen mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang versus Baseline (12 Wochen)<br>(5) Die Änderung der durchschnittlichen abdominellen Schmerzen innerhalb versus Baseline (12 Wochen)<br>(6) Die Änderung der durchschnittlichen abdominellen Beschwerden versus Baseline (12 Wochen)<br>(7) Die Änderung der durchschnittlichen Blähungen versus Baseline (12 Wochen)<br>(8) Die prozentuale Änderung der Tage ohne abdominelle Schmerzen versus Baseline (12 Wochen)<br>(9) 6/12 Wochen CSBM +1 Responder<br>(10) 6/12 Wochen Responder für abdominelle Schmerzen<br>Die sekundären EU-Zielkriterien sind:<br>Unterteilung in „wichtigste sekundäre Zielparameter“ (CSBM-Frequenz, Stuhlkonsistenz, Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang, Blähungen) und „unterstützende sekundäre Zielparameter“ (SBM-Frequenz, abdominelle Schmerzen, Tage ohne abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, EQ-5D VAS, EQ-5D Utility Index Score, IBS-QOL)<br>Zusätzliche Zielkriterien:<br>Die zusätzlichen Zielkriterien sollten die primären und sekundären Zielkriterien unterstützen. (US-Parameter siehe Kapitel 9.7.1.3.5, EU-Parameter siehe Kapitel 9.7A.1.3.3 des CSR)<br>Zielkriterien zur Sicherheit:<br>• Unerwünsche Ereignisse (UE)<br>• klinische Laboruntersuchungen<br>• Vitalparameter<br>• EKG |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Es wurden 2 Protokoll-Änderungen bezüglich der Endpunkte durchgeführt.<br>1. Änderung: Es wurden weitere Zielparameter (*Primary and Secondary Parameters for Submission to EMEA*, EU-Parameter, siehe 6a) eingeführt, um die europäischen Anforderungen der EMA zu erfüllen. Außerdem wurden Auswertungen einer per-protocol-Population aufgenommen. Definitionen als „wichtigste sekundäre Zielparameter“ (CSBM-Frequenz, Stuhlkonsistenz, Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang, Blähungen) und „unterstützende |

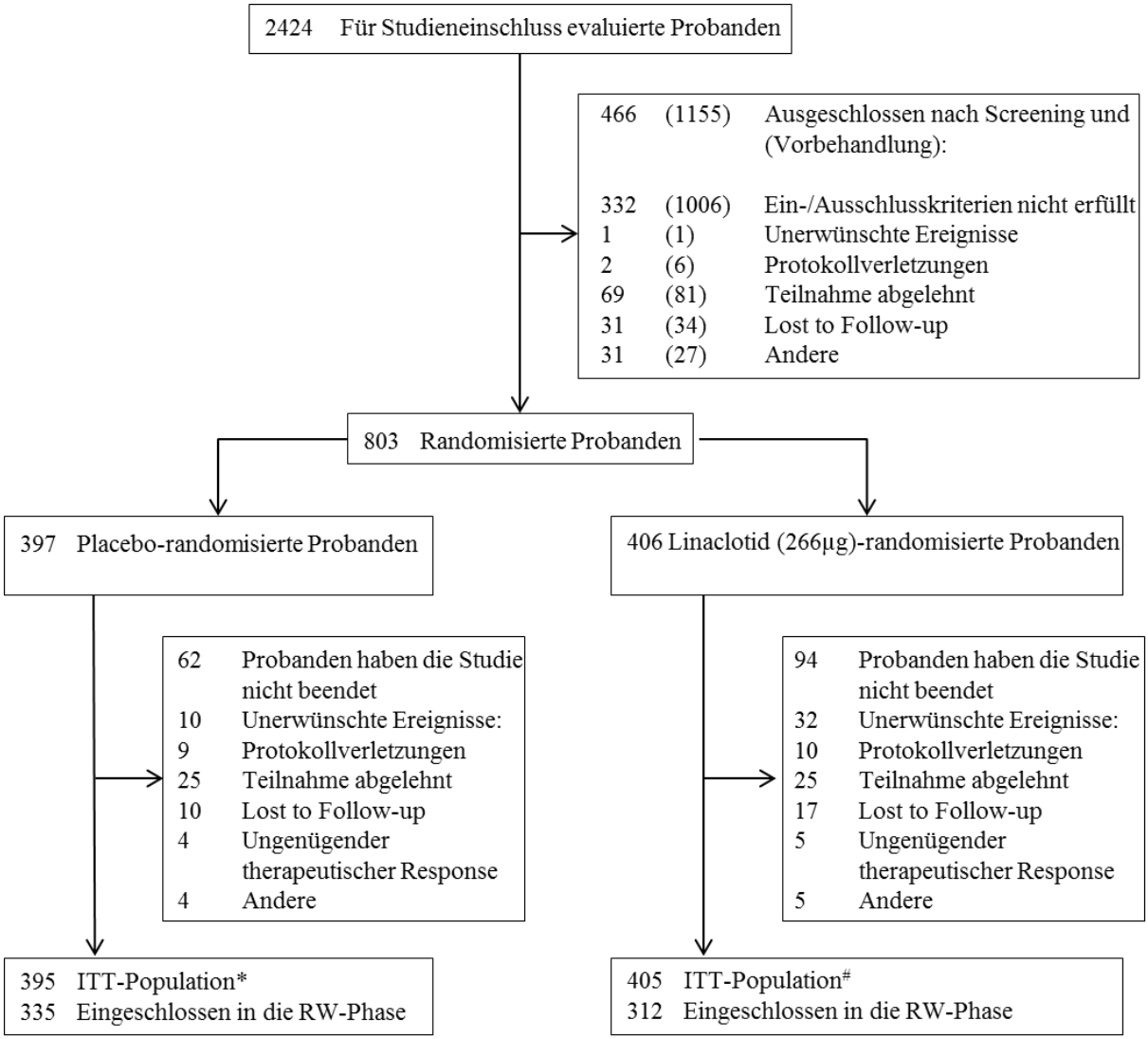
| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | sekundäre Zielparameter“ (SBM-Frequenz, abdominelle Schmerzen, Tage ohne abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, EQ-5D VAS, EQ-5D Utility Index Score, IBS-QOL) wurden eingeführt.<br>2. Änderung: In der ursprünglichen Version des Protokolls wurden drei primäre Zielparameter definiert:<br>1. 12-Wochen abdominelle Schmerzen und CSBM ("APC") Responder (definiert als 75% der Zeit Responder)<br>2. 12-Wochen CSBM Responder (75% der Zeit Responder),<br>3. 12-Wochen Responder für abdominelle Schmerzen (75% der Zeit Responder), beurteilt auf wöchentlicher Basis.<br>Im September 2009 wurden diese primären Parameter im Protokoll in die bereits beschriebenen 4 primären Zielparameter der US (6a) geändert.<br>Zusätzlich wurde eine hierarchische Struktur für die statistische Auswertung in 5 Schritten definiert, die ersten 3 sind hier aufgeführt:<br>1. 4 prim. Zielparameter<br>2. 4 sek. Zielparameter (CSBM-Frequenz, SBM-Frequenz, Stuhlkonsistenz, mit Pressen / Schmerzen verbundener Stuhlgang)<br>3. 3 sek. Zielparameter (abdominelle Beschwerden, abdominelle Schmerzen, Blähungen)<br>Die Parameter in jedem individuellen Schritt wurden mit einer Gesamt-Typ-I-Fehlerrate von 0,05 mittels der Hochberg-Methode für multiples Testen getestet.<br>Begründung für 2: Berücksichtigung des aktuellen Entwurfs der FDA Guidance for Industry, Irritable Bowel Syndrome, Clinical Evaluation of Products for Treatment (dated March 2010) |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Für diese Studie wurde eine Fallzahl von annähernd 800 Patienten geplant, wovon 400 je Behandlungsgruppe (290 µg Linaclotid, Placebo) randomisiert werden sollten. Die Größe der Fallzahl basierte auf den allgemeinen Ergebnissen der Wirksamkeit der Studie MCP-103-202.<br>Die Fallzahl umfasste 800 Patienten (400 in jeder Behandlungsgruppe), um eine Power (Teststärke) von mindestens 95% zu gewährleisten und um eine Differenz von 15% bei dem Anteil der Patienten, die Responder für abdominelle Schmerzen und Beschwerden (45% vs 60%) bzw. für Grad der Symptombefreiung (21% vs 36%) sind, mit einem zweiseitigen α-Fehler von 0,05 detektieren zu können. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der | Verwendung des „Interactive voice response system“ (IVRS) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | zufälligen Zuteilung | |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Es wurde eine Blockrandomisierung von 4 erzeugt, um in jedem Zentrum eine ausgewogene Verteilung der Patienten zu erhalten. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte nach Besuch 3. Die PID-Nummer (Patientennummer über die gesamte Studiendauer) hatte 7 Ziffern (ersten 3 Ziffern = Studie-Center-Nummer, dann 1-stelliger Versuchsindikator ('2'), letzten 3 Ziffern = Patienten, die aufsteigend zugewiesen wurden (001, 002, …).<br>Patienten, die alle Kriterien der Screening- und Vorbehandlungsphase erfüllten, wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert (Randomisierungsnummer via IVRS zugewiesen).<br>Die Randomisierungsliste wurde vom Randomisierung Code Administrator (RCA) des Forest Research Instituts generiert und für ICON Clinical Research (die IVRS Auftragsforschungsorganisation [CRO]) bereitgestellt und gesichert.<br>Die Patienten wurden in eine der zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert (Linaclotid Dosis von 290 µg/Tag oder Placebo).<br>Alle Studienmedikation wurde in Flaschen mit 35 Kapseln geliefert und war mit Protokoll-Nummer, Lagerungsinformation, dem Wortlaut *Caution: New Drug—Limited by Federal Law to Investigational Use* und Anwendungsinformation (täglische Einnahme morgens, mindestens 30 min. vor dem Frühstück) gekennzeichnet. Unmittelbar vor der Abgabe der Studienmedikation wurde im Prüfzentrum des Patienten die Initialen und die Patienten-Identifikationsnummer (PID) auf dem Etikett vermerkt. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu? | Verwendung des „Interactive voice response system“ (IVRS) – Investigator rief das IVRS (bereitgestellt von CRO ICON Clinical Research, Sugar Land, Texas, USA) an, um Patient für die Pre-Randomisierung zu registrieren. Danach tätigte der Patient IVRS-Anrufe, um die täglich benötigten Informationen zu den unterschiedlichen Fragebögen zu übermitteln. Diese Informationen wurden verwendet, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu verifizieren und die Eignung des Patienten für das IVRS-System zu bestimmen. Nach Einschluss des Patienten, wurde die Randomisierung durch das IVRS durchgeführt. |
| **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? | Diese Studie war eine doppelblinde Studie. Die Randomisierungscodes wurden vom Randomization Code Administrator des Forest Research Instituts, der nicht als Statistiker in der Auswertung der Studiendaten fungierte, generiert. Diese Codes wurden Passwort-geschützt an die IVRS CRO übermittelt. Die Patienten erhielten gleich-aussehende Kapselbehälter sowie Kapseln. Somit waren<br>a) die Patienten verblindet<br>b) Patienten (nahmen selbst die Medikation ein) und c) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | verblindet |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | - |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Um die unterschiedlichen Anforderungen der EMA und FDA zu erfüllen, wurden verschiedene statistische Analysenpläne (SAP) mit unterschiedlichen primären / sekundären Zielparametern angewendet. Die folgende Beschreibung der statistischen Methoden beruht auf der europäischen SAP.<br>Die Studie hatte die Co-primären Endpunkte Responder für "12-Wochen abdominelle Schmerzen und Beschwerden" und "12 Wochen Grad der Verbesserung der RDS-Symptome". Die Responder wurden nach vorher festgelegten Kriterien bestimmt. Statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zu Placebo waren in beiden primären Zielparametern erforderlich, um das primäre Ziel der Studie zu erreichen.<br>Alle Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population. Die PP Population wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet. Die ITT-Population wurde folgendermaßen definiert: Alle Patienten der Sicherheitspopulation, die mindestens ein Anruf via IVRS nach der Randomisierung zur Informationsübermittlung tätigten (dh, eine Beurteilung der abdominellen Schmerzen in schlimmster Form, spontaner Stuhlgang, (SBM), ein vollständiger spontaner Stuhlgang (CSBM). Die PP-Population wurde als eine Untergruppe der ITT-Population folgendermaßen definiert: a) erfüllt alle Ein- und Ausschlusskriterien; b) keine Protokollverletzungen.<br>Für die Responder-Analysen der beiden co-primären Zielparameter wurde der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet. Es wurde die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder für jede Behandlungsgruppe, der Unterschied in den Responderraten zwischen den Behandlungsgruppen, die Odds Ratio mit KI sowie der zweiseitige p-Wert berechnet.<br>Für kontinuierliche sekundären Zielparameter wurden die Änderung versus Baseline und die Gruppendifferenz berechnet. Außerdem wurden die LSM (Least squares mean) Änderung vs. Baseline, die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen, das korrespondierende Konfidenzintervall und der 2-seitige p-Wert mittels ANCOVA-Modell (analysis of covariance – Faktoren: Behandlungsgruppe und geographischen Regionen, Kovariable: Baseline-Wert) berechnet:<br>Es wurde zwischen wichtigste, unterstützende und zusätzliche sekundären Zielparametern unterschieden<br>Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte aufgrund einer hierarchischen Folge der Zielparameter. In jedem Schritt wurde ein Satz von Hypothesen getestet. Ein Fortschreiten zum nächsten Schritt erfolgte erst, wenn alle Hypothesen in dem |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | vorherigen Schritt abgelehnt wurden. In jedem Schritt wurde der Typ-I-Fehler auf dem Niveau 0,05 kontrolliert: Im ersten Schritt der Co-primären Zielparameter war statistische Signifikanz erforderlich; die Typ I-Fehlerraten in den folgenden Schritten wurden mittels der Hochberg-Methode für multiples Testen kontrolliert. Die unterstützenden und zusätzlichen sekundären Zielparameter wurden ohne Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate untersucht, daher werden die Effekte mit deskriptiver Statistik beschrieben.<br>Wenn nicht anders angegeben, wurde ein OC (*observed cases*) Ansatz verwendet. In vermerkten Fällen wurde unterschiedlich mit fehlenden Daten umgegangen. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt. Wenn der Wert für einen primären Zielparameter für eine Behandlungswoche fehlte, wurde der Patient als ein Non-Responder für diese Woche betrachtet; für die wöchentlichen Responder-Parameter mit täglichen IVRS-Angaben wurde ein Patient mit weniger als 4 vollständigen IVRS-Anrufen während einer Behandlungswoche als Non-Responder für diese Woche bewertet. Bei Parametern, die auf einer wöchentlichen Basis definiert wurden, wurde als Sensitivitätsanalyse der *last observation carried forward* (LOCF) Ansatz angewandt (d.h. der letzte nicht fehlende wöchentliche Wert wurde für die Analyse verwendet).<br>Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für abdominelle Schmerzen und Beschwerden und Grad der Verbesserung der RDS-Symptome für die 12-wöchige Behandlung durchgeführt. Der primäre Endpunkt Responderrate abdominelle Schmerzen und Beschwerden wurde mit alternativen Responder Definitionen (≥ 40% und ≥ 50% Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert anstelle von ≥ 30% pro Woche) analysiert. Eine longitudinale Analyse wurde für abdominelle Schmerzen und Beschwerden und Grad der Verbesserung der RDS-Symptome unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen Modell (Logit-Link-Funktion) durchgeführt.<br>Für die Auswertungen der Zielparameter der RW-Phase wurde nur deskriptive Statistik verwendet. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen bezüglich der Zentren wurden aufgrund der geringen Anzahl von Patienten je Zentrum nicht durchgeführt. A priori definierte Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht wurden mit der gepoolten ITT-Population der Phase-III-Studien durchgeführt. In weiteren Post-hoc-Subgruppenanalysen wurde nach Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und BMI ausgewertet. |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten | Linaclotid (290 µg)<br>Linaclotid<br>a) 406 Patienten wurden randomisiert<br>b) 406 Patienten haben die geplante Intervention erhalten<br>c) 405 Patienten wurden in der Analyse des primären |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Zielkriteriums berücksichtigt[#]<br>Placebo<br>a) 397 Patienten wurden randomisiert<br>b) 396 Patienten haben die geplante Intervention erhalten<br>c) 395 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt[#]<br>[#] Ein Patient hatte keinen IVRS-Anruf nach Randomisierung, daher Ausschluss |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Linaclotid (290 µg)<br>94 Patienten haben die Studie nicht beendet<br>32 Unerwünschte Ereignisse<br>10 Protokollverletzungen<br>25 Teilnahme abgelehnt<br>17 Lost to Follow-up<br>5 Ungenügender therapeutischer Response<br>5 Andere<br>Placebo<br>62 Patienten haben die Studie nicht beendet<br>10 Unerwünschte Ereignisse<br>9 Protokollverletzungen<br>25 Teilnahme abgelehnt<br>10 Lost to Follow-up<br>4 Ungenügender therapeutischer Response<br>4 Andere |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | 14. Juli 2009 – 12. Juli 2010<br>Die Studie war in 4 unterschiedliche Abschnitte aufgeteilt:<br>Screening-Phase, Vorbehandlungsphase , Behandlungsphase und RW-Phase |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde plangemäß beendet |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |




* Ein randomisierter Patient erhielt keine Medikation, ein Patient hatte keinen IVRS-Anruf nach Randomisierung
# Ein Patient hatte keinen IVRS-Anruf nach Randomisierung

Tabelle 4-115: Studiendesign und –methodik für die Studie MCP-103-202

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| - | **Studienziel** | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Effektivität und des Ansprechens auf unterschiedliche orale Dosen Linaclotid bei Patienten mit RDS-O. |
| - | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, mulitzentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, Phase-IIb Dosis-Findungsstudie mit der Gabe von Linaclotid-Acetat bei Patienten mit RDS-O<br>Die Studie hatte 4 Phasen. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Protokolländerung am 18. April 2007:<br>• Einschlusskriterium Body Mass Index (BMI)-wurde entfernt, um die Population zu erhöhen<br>• Einschlusskriterium Nr. 6 wurde verändert, dass Patient die "Rom II" Kriterien für RDS erfüllen muss<br>• Einschlusskriterien Nr. 9 hinzugefügt<br>• Ausschlusskriterium Nr. 12 wurde aktualisiert<br>• Erläuterung über die Fertigstellung und Sammlung der folgenden Fragebögen der Patienten: Stuhlgewohnheiten, IBS-QOL, HADS und IBS-SSS;<br>• Klinische Zusammenfassung der MCP-103-005-Studie wurde aktualisiert, um im Einklang mit der *Investigator Brochure* zu sein;<br>• Anpassung der Dauer der Patientenrekrutierung, um die Fristen der Studie einzuhalten<br>• Erläuterungen zu täglichen IVRS-Bewertungsanrufen wurden für Patienten, die ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie wünschten, zur Verfügung gestellt<br>• Es wurde ein Entblindungsabschnitt des Versuchleiters eingeführt, um zu testen, inwieweit die Verblindung durch den Versuchsleiter aufgehoben werden konnte |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | **Einschlusskriterien:**<br>1. Patient war männlich oder weiblich (nicht |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | schwanger), mindestens 18 Jahre, zum Zeitpunkt der ersten Dosis und Frauen akzeptierten während der Studie nicht zu stillen<br>2. Sexuell aktive, gebährfähige Frauen stimmten zu, ab Unterzeichnung des ICF bis 24h nach der finalen Dosis Ihrer Medikation während des Geschlechtverkehrs zu verhüten.<br>3. Gebährfähige Frauen hatten sowohl einen negativen Serum- als auch einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt der Randomisierung.<br>4. Patient erfüllte die Darmspiegelung-Anforderungen, die durch die American Gastroenterological Association guidelines beschrieben wurden.<br>5. Der Patient hatte keine klinisch signifikanten Befunde bei der körperlichenUntersuchung, dem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und den klinischen Labortests (klinisches Blutbild, Drogen-Urin-Screen, Urinanalyse) nach Unterzeichnung der ICF aber vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation.<br>6. Patient erfüllt die ROM-II-Kritierien für RDS-O:<br>Der Patient berichtet von abdominellen Schmerzen, die mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) während der 12 Monate bevor Studienbeginn andauerten. Mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien müssen zusätzlich erfüllt sein:<br>1. Erleichterung der Beschwerden nach der Defäkation<br>2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder<br>3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz<br>7. Patient berichtet von < 3 Stuhlgängen pro Woche (Auftreten des Stuhlgangs ohne Gebrauch von Laxantien, Zäpfchen oder Einläufen, 24 h vorher verabreicht). Außerdem tritt mindestens eines der folgenden Symptome für mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) in den 12 Monaten bevor Studienbeginn auf:<br>a. Anstrengung bei > 25% der Stuhlgänge<br>b. Klumpig oder harte Konsistenz von > 25% der Stuhlgänge<br>c. Gefühl der nicht vollständigen Entleerung > |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 25% der Stuhlgänge<br>8. Der Patient hat einen durchschnittlichen Score ≥ 2.0 für seine abdominellen Schmerzen und Beschwerden via IVRS berichtet. Benutzt wurde dazu eine 5-Punkte Ordinalskala während der 14 Tage bevor Zeitpunkt der Behandlung.<br>9. Patienten berichten von durchschnittlich < 3 CSBM und ≤ 6 SBMs pro Woche via IVRS während der 14 Tage vor Beginn der Behandlungsphase<br>10. Der Patient hatte an 10 von 14 Tagen vor der Behandlungsphase die Anforderungen in Bezug auf die IVRS-Anrufe erfüllt.<br>11. Patient sprach Englisch.<br>12. Der Patient hatte ununterbrochenen Zugriff auf ein Tonwahltelefon während der Studie.<br>**Ausschlusskriterien:**<br>1. Patient berichtet von breiigem oder wässrigem Stuhlgang (Bristol Stuhlformen Skala (BSFS) Score von 6 oder 7) in Abwesenheit von Laxantien, Zäpfchen, Einläufen oder nicht erlaubter Medikation für > 25% seiner Stuhlgänge während 12 Wochen vor Screening.<br>2. Der Patient hat eine strukturelle Abnormalität des Gastrointestinaltrakts (GI) oder eine bestehende bzw. abgeklungene Erkrankung, welche die GI-Motilität beeinflussen könnte.<br>3. Patient mit Diagnose von familiärer adenomatöser Polypose, hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) oder eine andere Form eines familiären Dickdarmkrebses oder entzündlicher Darmerkrankung. In der Familie des Patienten tritt eine familiäre adenomatöse Polypose oder ein hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom auf.<br>4. Der Patient hatte ein aktives Magengeschwür (d.h. entweder nicht ausreichend therapiert oder nicht stabil unter der Therapie)<br>5. Der Patient hatte kürzlich sowohl unerklärbare als auch klinisch signifikante Alarmsymptome (untere GI Blutung [rektale Blutung oder Häm-positiver Stuhlgang], Eisenmangelanämie oder unerklärbare Anämie oder Gewichtsverlust) oder systemische Anzeichen auf eine Infektion oder Kolitis.<br>6. Patient hatte bereits vor Screening eine |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Form der Obstipation, die durch andere Erkrankungen bedingt ist (z.B. Hypothyreose, Pseudo-Obstruktion, Megakolon, Megarektum, Dickdarm-Trägheit, Parkinson, Rückenmarksverletzung, Multiple Sklerosis, systemische Sklerose, Apoplex)<br>7. Bei dem Patient wurde folgende Diagnose gestellt: Beckenboden-Dysfunktion, Darmverstopfung, eine konsequente Notwendigkeit für manuelle Entleerung des Darms, Laxantien-Missbrauch, Bulimie, Anorexie oder neurologische Störungen.<br>8. Der Patient hatte eine Operation des Darms, die einen Teil des Darms entfernte, innerhalb der 6 Monate bevor Screening/ eine Gallenblasenentfernung oder Blinddarm-OP/ oder eine andere größeren Operationen während der 30 Tage vor der Screening-Phase<br>9. Der Patient hatte einen Tumor, ( SCC, BCC sind zugelassen), Diabetes mellitus Typ I oder nicht kontrollierte Diabetes mellitus Typ II, Nebennierenerkrankung, ischämische Kolitis.<br>10. Der Patient berichtete von einem Alkohol- oder Drogenmissbrauch während der 12 Monate vor der Screening-Phase<br>11. Der Patient verwendete Laxantien, Zäpfchen oder Einläufe innerhalb der 3 Tage vor der Vorbehandlungsphase oder eine andere nicht erlaubte Medikation während der 21 Tage Vorbehandlungsphase.<br>12. Der Patient berichtet einen BSFS Score von 6 (breiiger Stuhlgang) für > 1 SBM oder einen BSFS score von 7 (wässriger Stuhlgang) bei einem Stuhlgang innerhalb der 14 Tage vor der Behandlungsphase in Abwesenheit von Laxantien<br>13. Der Patient berichtete vom > 2-fachen Gebrauch von Laxantien, Zäpfchen und Einläufen oder vom Gebrauch anderer Medikation, die nicht erlaubt war während der Vorbehandlungsphase oder war nicht bereit, die Einschränkungen in Bezug auf die Studien-begleitende Medikation einzuhalten. Der Gebrauch von Ballaststoffen, volumenfördernden Abführmitteln und Miniklistiern (Docusat) war erlaubt, wenn der Patient den stabilen Gebrauch 30 Tage vor der Screeningphase bestätigte und die Einnahme während der Studie stabil fortführte. Vordefinierte Bedarfsmedikation Bisacodyl war in schweren Fällen erlaubt, jedoch nicht an mehr als 2 Tagen während der Vorbehandlungsphase und nicht 3 Tage vor Beginn der Behandlungsphase) |

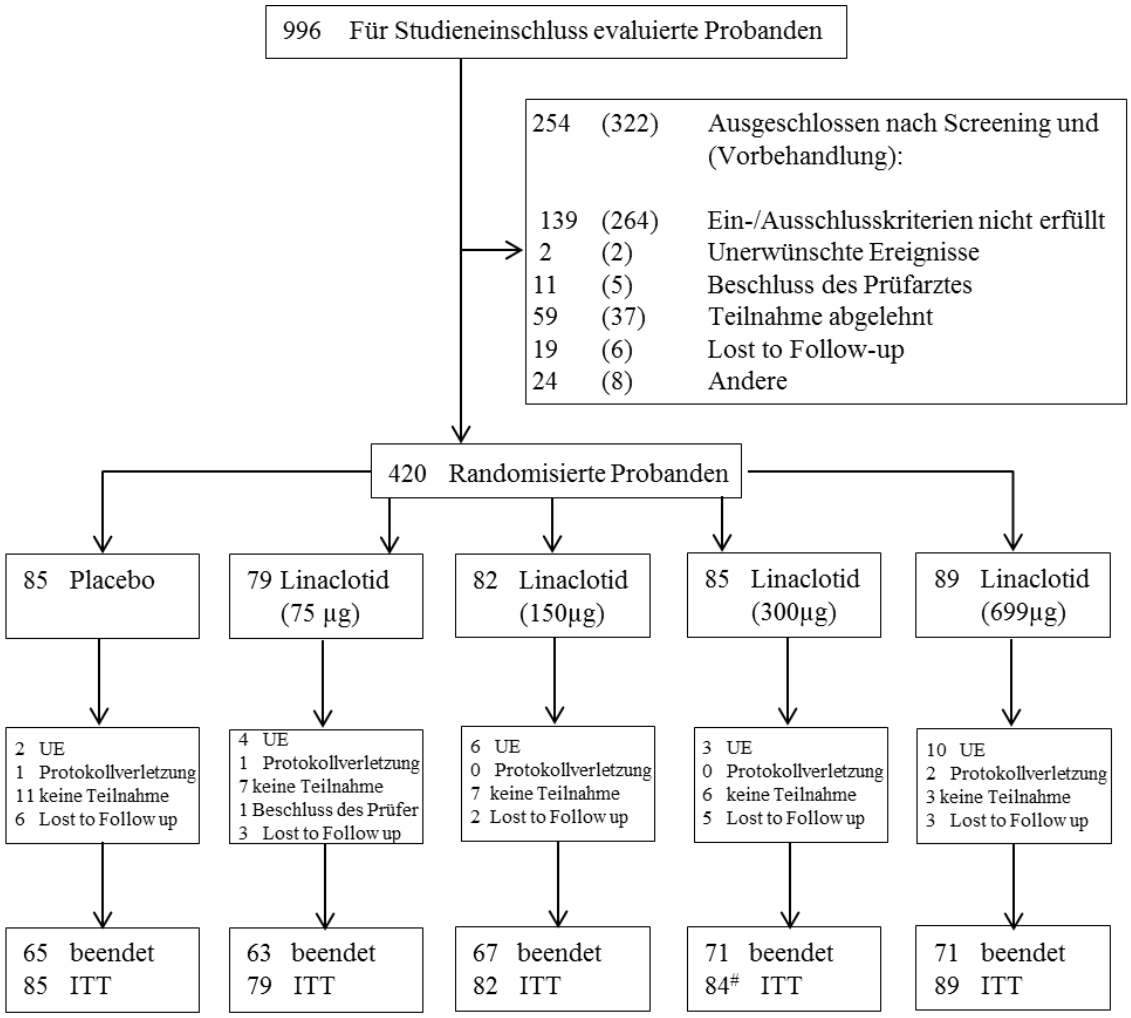
| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 14. Der Patient hatte einen Krankenhausaufenthalt wegen einer psychatrischen Störung oder berichtete von einem Selbstmordversuch innerhalb 2 Jahre vor Beginn der Screening-Phase.<br>15. Der Patient erhielt ein anderes Prüfpräparat innerhalb der 30 Tage vor Screening-Phase oder plante ein anderes Prüfpräparat einzunehmen.<br>16. Der Patient hatte eine akute oder chronische Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchenden zu einem vorzeitigen Studienabbruch führen könnte. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 92 Studienzentren der US mit ≥ 1 Patient |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Linaclotide 75µg, 150µg, 300µg, 600µg – Kapsel zur oralen Anwendung<br>Placebo – Kapsel zur oralen Anwendung<br>Die Kapseln wurden einmal am Tag mit Wasser auf leerem Magen 30 min. vor der ersten Mahlzeit eingenommen. Dauer: 12 Wochen |
| **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 | Primäres Zielkriterium: Änderung versus Baseline der wöchentlichen CSBM-Frequenz (vollständige spontane Stuhlgänge - *complete spontanous bowel movement*) während der 12-wöchigen Behandlungsphase<br><br>Sekundäre Zielkriterien:<br>o CSBM 75 % Responder (IVRS-Daten für ≥ 4 Tage/Woche; CSBM Rate ≥ 3/Woche und einen Anstieg von ≥ 1 versus Baseline für 9 der 12 Wochen Behandlungsphase<br>o Durchschnittliche Änderung versus Baseline<br>  o in wöchentlicher SBM-Frequenz<br>  o in Stuhlkonsistenz (BSFS)<br>  o Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang<br>  o Grad der Verbesserung der RDS-Symptome<br>  o Abdominelle Schmerzen<br>  o Abdominelle Beschwerden<br>  o Blähungen<br>o Schwere der Obstipation-Symptome<br>o Schwere der RDS-Symptome<br>o Bedarfsmedikation-Gebrauch |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | ○ IBS-QOL, IBS-SSS, Behandlungszufriedenheit<br>Sicherheitsanalysen: Körperliche Untersuchungen, Gewicht, Vitalfunktionen, klinische Labortests, ECGs, unerwünschte Ereignisse |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Es wurden keine Änderung der Zielkriterien und der Definition der Zielkriterien durchgeführt |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Größe der Stichprobe für die Studie MCP-103-202 basiert auf den Ergebnissen der Studie Microbia MCP-103-005, einer Phase-2a Studie an 36 Patienten mit RDS-O. In dieser Studie war die Änderung versus Baseline (Vorbehandlungsphase) in der wöchentlichen CSBM-Frequenz bei 1,2 (Placebo) versus 3,55 (Linaclotid) mit einer gemeinsamen Standardabweichung von geschätzten 3,90. Unter Berücksichtigung dieser Annahmen, verfügt die Studie MCP-103-302 unter Verwendung von 80 Patienten randomisiert zu jeder Behandlungsgruppe und der Annahme, dass 12,5% der Patienten keine auswertbaren Daten zeigen, über etwa 94% Power mit 5% Signifikanzniveau für die Vergleiche der Linaclotidgruppen zu Placebo. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Patienten wurden den einzelnen Behandlungsgruppen anhand eines computer-generierten Randomisierungsplanes zugeteilt. Pro Behandlungsgruppe (Linaclotid-Dosierungen und Placebo) werden annähernd 80 Patienten zugeteilt. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Stratifizierung nach Studienzentrum. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zuteilung anhand eines computergenerierten Randomisierungsplan. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu? | Alle Patienten und Untersuchende waren in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Nur der Hersteller / zentraler Versorger, ein unabhängiger Studienstatistiker, und die System-Programmierer der Randomisierung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | hatten Zugang zum Randomisierungsplan. Hiervon war jedoch keiner an der Datenerhebung oder –interpretation beteiligt. |
| **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) Patienten waren verblindet<br>b) Patienten haben selbst täglich die Medikation eingenommen und waren verblindet<br>c) Das gesamte Sponsor-Personal und Personal der Contract Research Organization (CROs), die an der Studie beteiligt waren, waren verblindet. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | - |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Primäre Zielparameter (CSBM-Frequenz):<br>Die primäre Effektivitätsanalyse ist ein ANCOVA (*analysis of covariance*) mit Behandlungsgruppe als Faktor und Baseline-Wert (der Vorbehandlungsphase) als Kovariable. Als primäre Zielpopulation wurde die „auswertbare“ Population gewählt. Der Effekt jeder der Linaclotid-Behandlungsgruppen wird mit dem Effekt von Placebo in einem 2-seitigen t-test verglichen.<br>Interim-Analyse:<br>Um die Planung der konfirmatorischen Studien zu unterstützen, kann eine vorläufige Analyse dieser Studie durchgeführt werden.<br>Der Zeitpunkt der Zwischenanalyse wird bestimmt, wenn eine ausreichende Menge vorläufiger Daten bezogen auf die Wahl der Dosis vorliegt. Ausgewählte Sponsor-Mitglieder können für diesen Zweck entblindet werden.<br>Die Ergebnisse dieser vorläufigen Analyse werden nicht zur Veränderung des Designs der MCP-103-202-Studie verwendet.<br>Responder-Analysen: Responder-Raten von Placebo und Linaclotid-Gruppen wurden paarweise unter Verwendung des Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach Studienzentren, verglichen. Außerdem wurde ein Cochran-Armitage-Trend-Test durchgeführt.<br>Änderung versus Baseline-Analysen:<br>Durchführung der Analysen mittels ANCOVA (Baseline-Wert als Kovariable). Für die Gruppenvergleiche wurde ein t-test durchgeführt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Es wurden keine Subgruppenanalysen berichtet. |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Siehe Flow-Chart |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | **Screening-Phase (bis 28 Tage):** Unterzeichnung des *informed consent form* (ICF). Washout-Phase bei nicht erlaubter Medikation von 21 Tagen, bei Laxantien von 3 Tagen<br>**Vorbehandlungsphase (14 Tage):**<br>Die Patienten nutzen das „Interactive voice response system (IVRS)“, um folgende Informationen durch tägliche Anrufe zu übermitteln:<br>• Tägliche Stuhlgewohnheiten und tägliche Symptom-Schwere-Einschätzung des Patienten<br>• Wöchentliche Einschätzung der Symptom-Schwere des Patienten sowie wöchentliche allgemeine Einschätzung des Patienten<br>• Der Gebrauch von Per-protocol Rescue Medicine oder anderer Laxativa, Zäpchen oder Einläufen<br>Patienten, die alle Einschlusskritierien erfüllten, wurden in die Phase der Behandlung eingeschlossen.<br>**Behandlungsphase (12 Wochen):**<br>Am ersten Tag der Behandlung wurde IBS-QOL und IBS-SSS ausgefüllt. Während der Behandlungszeit sollten täglich, die RDS-Symptome betreffende Angaben über IVRS gemacht werden.<br>**Nachbehandlungsphase (14 Tage):**<br>Während dieser Zeit sollten täglich, die RDS-Symptome betreffende Angaben über IVRS gemacht werden. Am Tag der letzten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Dosierung sollten die Patienten die Fragebögen zu Behandlungszufriedenheit, Bereitschaft des Fortführens der Krankheit, IBS-QOL und IBS-SSS ausfüllen. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Start: 14.03.2007<br>Ende: 08.02.2008 |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |




# Ein Patient hatte keinen IVRS-Anruf nach Randomisierung

**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 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCP-103-302

**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: ___MCP-103-302___**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| M4A_MCP-103-302_Studienbericht | A |
| M4A_MCP-103-302_Appendices+Studienprotokoll | B |
| M4A_DokZB_EPAR | C |

**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:

| |
|---|
| Der CSR beschreibt die Studie als randomiziert (A) |

**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:

| |
|---|
| Diese Studie war eine doppelblinde Studie. Die Randomisierungscodes wurden vom Randomization Code Administrator des Forest Research Instituts, der nicht als Statistiker in der Auswertung der Studiendaten fungierte, generiert. Diese Codes wurden Passwort-geschützt an die IVRS CRO übermittelt. (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:

---

Alle Studienmedikation wurde in identisch aussehenden Flaschen mit 35 Kapseln geliefert (A)
Die Zuteilung erfolgte via IVRS (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 Patienten waren verblindet, sie erhielten gleich aussehende Kapselbehälter (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:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie (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 wurden bezüglich der Endpunkte 2 Protokolländerungen vorgenommen, die mit der Anpassung an die Vorgaben der Zulassungsbehörden FDA und EMA begründet wurden. Es handelte sich hier daher nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sondern um Anpassungen in der Reihenfolge der statistischen Auswertung sowie der genau vorgegebenen Formulierung des Endpunkts. Diese Protokolländerungen sind im Consort näher erläutert.
Alle vorher definierten Zielparameter (EU, US, primär, sekundär, wichtigste sekundär, unterstützende sekundär, additional) wurden berichtet. Es wurde ausdrücklich auf die unterschiedlichen statistischen Auswertungen bezüglich der Zielparameter (konfirmatorische und deskriptive Statistik) hingewiesen. (A)

**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 liegen keine Hinweise auf Verzerrungspotential-erhöhende Aspekte vor.

**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:

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft

**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: __Abdominelle Schmerzen, Abdominelle Beschwerden_____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala Ihre abdominellen Schmerzen und Beschwerden einschätzten, waren verblindet (A) |
| Die Patienten selbst waren die Endpunkterheber. |

**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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit der OC (observed cases) Methode

**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: __Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang_____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 5-stufigen Ordinalskala die Schwere ihres mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang einschätzen mussten, waren 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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit der OC (observed cases) Methode. In die Analyse wurden Patienten in der ITT-Population mit berichteten Scores (Studienbeginn und Behandlungszeit) einbezogen.

**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: __BM, SBM, CSBM_____**

**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 Patienten, die täglich mittels IVRS Anrufen die Häufigkeit ihrer Stuhlgänge vermittelten, waren 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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit OC (observed cases) Ansatz

**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: __Stuhlkonsistenz_____**

**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 Patienten, die täglich mittels der Bristol Stuhlformen Skala (BSFS) die Beschaffenheit Ihres Stuhlgangs bewerten mussten, waren 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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. In die Auswertungen wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Baseline-Wert und einen Wert in der Behandlungsphase aufwiesen.

**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: __Blähungen _____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala ihre Blähungen einschätzten, waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet.

**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: __APC (abdominelle Schmerzen und CSBM) _____**

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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala ihre abdominellen Schmerzen einschätzten sowie die Häufigkeit ihrer CSBM via IVRS mitteilten, waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet.

**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: __Schwere der RDS-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Schwere der Obstipation-Symptome _____**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Abdominelle Krämpfe_____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Völlegefühl _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| |
|---|
| Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A) |

**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: __Grad der Verbesserung der RDS-Symptome**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Monatlicher RDS-O-Responder _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Verwendung von Bedarfsmedikation _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __IBS-SSS _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

---

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward) -Ansatz verwendet (A)

**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: __IBS-QOL _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __EQ-5D _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __SF-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

   Die Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __WPAI:IBS-C_____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung _____**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) für Therapiezufriedenheit und LOCF (last observation carried forward) für Therapiefortführung verwendet (A)

**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: __Nebenwirkungen _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| Für die Auswertung wurde die Sicherheitspopulation verwendet |
|---|

**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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lin-MD-31

**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: ___Lin-MD-31___**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| M4A_Lin-MD-31_Studienbericht | A |
| M4A_Lin-MD-31_Appendices+Studienprotokoll | B |
| M4A_DokZB_EPAR | C |

**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:

| |
|---|
| Der CSR beschreibt die Studie als randomiziert (A) |

**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:

| |
|---|
| Diese Studie war eine doppelblinde Studie. Die Randomisierungscodes wurden vom Randomization Code Administrator des Forest Research Instituts, der nicht als Statistiker in der Auswertung der Studiendaten fungierte, generiert. Diese Codes wurden Passwort-geschützt an die IVRS CRO übermittelt. (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:

---

Alle Studienmedikation wurde in identisch aussehenden Flaschen mit 35 Kapseln geliefert (A)
Die Zuteilung erfolgte via IVRS (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 Patienten waren verblindet, sie erhielten gleich aussehende Kapselbehälter (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:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie (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 wurden bezüglich der Endpunkte 2 Protokolländerungen vorgenommen, die mit der Anpassung an die Vorgaben der Zulassungsbehörden FDA und EMA begründet wurden. Es handelte sich hier daher nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sondern um Anpassungen in der Reihenfolge der statistischen Auswertung sowie der genau vorgegebenen Formulierung des Endpunkts. Diese Protokolländerungen sind im Consort näher erläutert.
Alle vorher definierten Zielparameter (EU, US, primär, sekundär, wichtigste sekundär, unterstützende sekundär, additional) wurden berichtet. Es wurde ausdrücklich auf die unterschiedlichen statistischen Auswertungen bezüglich der Zielparameter (konfirmatorische und deskriptive Statistik). (A)

**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 liegen keine Hinweise auf Verzerrungspotential-erhöhende Aspekte vor.

**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:

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft

**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: __Abdominelle Schmerzen, Abdominelle Beschwerden_____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala Ihre abdominellen Schmerzen und Beschwerden einschätzten, waren verblindet (A) |
| Die Patienten selbst waren die Endpunkterheber. |

**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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit der OC (observed cases) Methode

**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: __Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang_____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 5-stufigen Ordinalskala die Schwere ihres mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang einschätzen mussten, waren 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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit der OC (observed cases) Methode. In die Analyse wurden Patienten in der ITT-Population mit berichteten Scores (Studienbeginn und Behandlungszeit) einbezogen.

**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: __BM, SBM, CSBM_____**

**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 Patienten, die täglich mittels IVRS Anrufen die Häufigkeit ihrer Stuhlgänge vermittelten, waren 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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit OC (observed cases) Ansatz

**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: __Stuhlkonsistenz_____**

**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 Patienten, die täglich mittels der Bristol Stuhlformen Skala (BSFS) die Beschaffenheit Ihres Stuhlgangs bewerten mussten, waren 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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. In die Auswertungen wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Baseline-Wert und einen Wert in der Behandlungsphase aufwiesen.

**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: __Blähungen _____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala ihre Blähungen einschätzten, waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet.

**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: __APC (abdominelle Schmerzen und CSBM) _____**

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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala ihre abdominellen Schmerzen einschätzten sowie die Häufigkeit ihrer CSBM via IVRS mitteilten, waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet.

**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: __Schwere der RDS-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| |
|---|
| Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A) |

**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: __Schwere der Obstipation-Symptome _____**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Abdominelle Krämpfe_____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Völlegefühl _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| |
|---|
| Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A) |

**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: __Grad der Verbesserung der RDS-Symptome**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Monatlicher RDS-O-Responder _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Verwendung von Bedarfsmedikation _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __IBS-SSS _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

---

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward) -Ansatz verwendet (A)

**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: __IBS-QOL _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __EQ-5D _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __SF-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

   Die Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __WPAI:IBS-C_____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit LOCF (last observation carried forward)-Ansatz verwendet (A)

**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: __Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung _____**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) für Therapiezufriedenheit und LOCF (last observation carried forward) für Therapiefortführung verwendet (A)

**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: __Nebenwirkungen _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| Für die Auswertung wurde die Sicherheitspopulation verwendet |
|---|

**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 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCP-103-202

**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: __MCP-103-202__**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| M4A_MCP-103-202_Studienbericht | A |
| M4A_DokZB_EPAR | 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:

**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 Randomisierungsliste wurde mit Hilfe eines Computers generiert (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:

---

*"Patients were assigned to 75, 150, 300, or 600 ug linaclotide or placebo according to a computer-generated randomization schedule using central randomization stratified by study site"* (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:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie

**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:

| |
|---|
| Es handelte sich um eine doppelblinde Studie |

**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: __Abdominelle Schmerzen, Abdominelle Beschwerden_____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala Ihre abdominellen Schmerzen und Beschwerden einschätzten, waren verblindet (A) |
| Die Patienten selbst waren die Endpunkterheber. |

**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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit der OC (observed cases) Methode

**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: __Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang_____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 5-stufigen Ordinalskala die Schwere ihres mit Anstrengung verbundenen Pressen beim Stuhlgang einschätzen mussten, waren 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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit der OC (observed cases) Methode. In die Analyse wurden Patienten in der ITT-Population mit berichteten Scores (Studienbeginn und Behandlungszeit) einbezogen.

**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: __BM, SBM, CSBM_____**

**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 Patienten, die täglich mittels IVRS Anrufen die Häufigkeit ihrer Stuhlgänge vermittelten, waren 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:

Korrekte Umsetzung des ITT-Prinzips mit OC (observed cases) Ansatz

**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: __Stuhlkonsistenz_____**

**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 Patienten, die täglich mittels der Bristol Stuhlformen Skala (BSFS) die Beschaffenheit Ihres Stuhlgangs bewerten mussten, waren 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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. In die Auswertungen wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Baseline-Wert und einen Wert in der Behandlungsphase aufwiesen.

**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: __Blähungen _____**

**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 Patienten, die täglich mittels einer 11-stufigen NRS-Skala ihre Blähungen einschätzten, waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet.

**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: __Schwere der RDS-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Schwere der Obstipation-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| |
|---|
| Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A) |

**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: __Grad der Verbesserung der RDS-Symptome**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Ausreichender Rückgang der RDS-Symptome _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __Verwendung von Bedarfsmedikation _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

| |
|---|
| Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A) |

**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: __IBS-SSS _____**

**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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) - Ansatz verwendet (A)

**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: __IBS-QOL _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases)-Ansatz verwendet (A)

**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: __Therapie-Zufriedenheit und -Fortführung _____**

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 Patienten waren verblindet (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:

Für die Auswertungen wurde die ITT-Population mit OC (observed cases) verwendet (A)

**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: __Nebenwirkungen _____**

**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 Patienten waren verblindet (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:

| |
|---|
| Für die Auswertung wurde die Sicherheitspopulation verwendet |

**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: