

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro[®])

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und
Jugendlichen ab 2 Jahren im CKD-Stadium 4 - 5 oder
mit einer dialysepflichtigen CKD*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT	83
4.3.1.3.2 Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe – Gesamtpopulation (FAS) – RCT.....	86
4.3.1.3.3 Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe – Gesamtpopulation (FAS) – RCT	97

4.3.1.3.4	Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe – RCT	104
4.3.1.3.5	Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie – RCT.....	113
4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	116
4.3.1.3.7	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	127
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	135
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe	139
4.3.1.3.10	Subgruppenanalysen – Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe	158
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2	178
4.3.1.3.12	Subgruppenanalysen – Anhaltende Hyperkalzämie.....	198
4.3.1.3.13	Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse.....	207
4.3.1.3.14	Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	217
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	232
4.3.1.5	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	232
4.3.1.5.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	233
4.3.1.5.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	233
4.3.1.5.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	234
4.3.1.5.3.1	Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	234
4.3.1.5.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	237
4.3.1.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	237
4.3.1.6	Nicht randomisierte vergleichende Studien	237
4.3.1.6.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	237
4.3.1.6.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	237
4.3.1.6.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
4.3.1.6.3.1	Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	239
4.3.1.6.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.1.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.1.7	Weitere Untersuchungen.....	240
4.3.1.7.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	240
4.3.1.7.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	241
4.3.1.7.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	241
4.3.1.7.3.1	Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	241
4.3.1.7.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	242
4.3.1.7.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	242
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	243
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	243

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	243
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	243
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	244
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	244
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	246
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	247
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	247
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	247
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	247
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	248
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	248
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	250
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	250
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	251
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	251
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	251
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	252
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	252
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	252
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	252
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	256
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	264
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	265
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	265
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	265
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	265
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	265
4.6	Referenzliste.....	268

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-3: Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit	34
Tabelle 4-4: Datenbanken der bibliografischen Literaturrecherche	36
Tabelle 4-5: Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	38
Tabelle 4-6: Endpunkte	45
Tabelle 4-7: Altersabhängige Sicherheitsgrenzwerte für den Phosphatspiegel	47
Tabelle 4-8: Altersbezogene Sicherheitsgrenzwerte für Gesamtkalzium	48
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-17: Altersabhängige Tages-Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxide	78
Tabelle 4-18: Altersabhängige Zielwerte Serumphosphat	79
Tabelle 4-19: Startdosierung und Dosierungsregime Kalziumacetat.....	79
Tabelle 4-20: Kalzium-abhängige maximale Dosis Kalziumacetat.....	80
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe	86

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Serumphosphatspiegels von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe – RCT.....	87
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe – RCT.....	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1.....	90
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 2.....	92
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 3.....	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 4.....	94
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 5.....	95
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe	97
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe – RCT	98
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe – RCT.....	99
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1	101
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 2.....	102
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat -Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 3.....	103
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe.....	104
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe – RCT	105

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe – RCT	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teil 2	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1	110
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1	111
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 2	112
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie	113
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie – RCT.....	114
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie – RCT	114
Tabelle 4-47: Patienten mit mindestens einer Episode von anhaltender Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie	115
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	116
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - RCT ..	117
Tabelle 4-50: Unerwünschte Ereignisse - RCT.....	118
Tabelle 4-51: Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis zum Ende der Phase 1 und zum Ende der Phase 2	119
Tabelle 4-52: Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz >3	120
Tabelle 4-53: Alle mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 (Teil 1).....	122
Tabelle 4-54: Alle mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 (Teil 2).....	123
Tabelle 4-55: Alle schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3	124
Tabelle 4-56: Alle behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 ..	126
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	128
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - RCT.....	129
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.	130

Tabelle 4-60: Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte, während der Phase 1, während der Phase 2 und in der gesamten Studiendauer.....	131
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ - Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte bis zum Ende der Phase 2 (Teil 1).....	133
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ - Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte bis zum Ende der Phase 2 (Teil 2).....	134
Tabelle 4 -63 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	137
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie> und Effektmodifikator>	138
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Altersgruppen.....	140
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahre	141
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahre	142
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre	143
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Altersgruppen.....	145
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht	147
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „weibliche Patienten“	148
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „männliche Patienten“	149

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach geografischer Region	150
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „US“	151
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „nicht-US“	152
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitslast (Dialysestatus)	153
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Dialysepflichtig“	154
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Nicht dialysepflichtig“	155
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Krankheitslast (Dialysestatus)	157
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Altersgruppen	159
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahre	160
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahre	161
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre	162
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Altersgruppen	164
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht	165

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „weibliche Patienten“	166
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „männliche Patienten“	167
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach geografischer Region	168
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „US“	169
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „nicht-US“	170
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach geografischer Region ...	172
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitslast (Dialysestatus).....	173
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Dialysepflichtig“	174
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Nicht dialysepflichtig“	175
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Krankheitslast (Dialysestatus).....	177
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Altersgruppen.....	180
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren	181
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahre	182
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre	183

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahre	184
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahre	185
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht	187
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (männlich)	188
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (weiblich)	189
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach geografischer Region	191
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus den US	192
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten außerhalb den US	193
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitslast (Dialysestatus).....	195
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten dialysepflichtig	196
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten nicht dialysepflichtig	197
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Altersgruppen	199
Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Altersgruppen	200
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Geschlecht.....	202
Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach geografischer Region	204
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Krankheitslast (Dialysestatus)	206

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Altersgruppen	209
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Altersgruppen	210
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht	212
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach geografischer Region	214
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Krankheitslast (Dialysestatus)	216
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen	219
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen (Teil 2)	220
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen	221
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen	222
Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Geschlecht	224
Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Geschlecht (Teil 2)	225
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach geografischer Region (Teil 1)	227
Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach geografischer Region (Teil 2)	228
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Krankheitslast (Dialysestatus) (Teil 1)	230
Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Krankheitslast (Dialysestatus) (Teil 2)	231
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	234
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	234
Tabelle 4-133: Operationalisierung von Endpunkt xxx>	235
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	235
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	236
Tabelle 4-136: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	238
Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
Tabelle 4-138: Operationalisierung von Endpunkt xxx>	239

Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte für Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	241
Tabelle 4-141: Operationalisierung von Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	242
Tabelle 4-142: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	244
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	244
Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	245
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	245
Tabelle 4-146: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	246
Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	248
Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	248
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	249
Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	251
Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	251
Tabelle 4-153: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT „PA-CL-PED-01“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	265
Tabelle 4-155: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	274
Tabelle 4-156: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	275
Tabelle 4-157: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials	277
Tabelle 4-158: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ClinicalTrials.gov	279
Tabelle 4-159 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	280
Tabelle 4-160 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EU Clinical Trials Register	281
Tabelle 4-161 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS)	282

Tabelle 4-162 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMA Clinical Data.....	286
Tabelle 4-163 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	288
Tabelle 4-164 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	292
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PA-CL-PED-01>	307
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PA-CL-PED-01	323

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-2: Darstellung des Studiendesigns	76
Abbildung 4-3: Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 (FAS-Population).....	108

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CKD	Chronic Kidney Disease
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dL	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
FAS	Full Analysis Set
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HP	Hyperphosphatämie
HD	Hämodialyse
ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
iPTH	Intaktes Parathormon
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LSM	Least Square Mean
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
PA21	Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro®)
pn-FeOOH	Polynukleares Eisen(III)-Oxihydroxid
PB	Phosphatbinder
PD	Peritonealdialyse
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTH	Parathormon
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch

SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Der Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro[®]) wurde erstmalig im Jahr 2014 für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit dialysepflichtiger CKD von der EMA zugelassen. Am 16. November 2020 hat die EMA eine Zulassungserweiterung des Wirkstoffes Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro[®]) für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD bestätigt, womit auch in dieser Patientengruppe dessen Sicherheit und Wirksamkeit belegt ist. Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro[®]) stellt damit für viele betroffene Kinder die erste zugelassene Therapieoption dar und deckt den therapeutischen Bedarf nach einem belegten wirksamen und sicheren Phosphatbinder für Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD.

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Nutzens und Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro[®]) zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD im Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren wie folgt definiert:

- einer **Therapie nach Maßgabe des Arztes**.
Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden:
Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat.

In der PA-CL-PED-01-Studie war es dem Studienarzt freigestellt zu Beginn der Studie einen anderen Komparator (z. B. Sevelamercarbonat) als Kalziumacetat zu wählen, wenn dies nach seiner ärztlichen Maßgabe erforderlich war. Daher genügt die Auswahlmöglichkeit der möglichen Komparatoren der Studie PA-CL-PED-01 den Anforderungen für eine zVT, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Somit werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Studie PA-CL-PED-01 von Sucroferric Oxyhydroxide- (Velphoro[®]) mit der Vergleichsgruppe verglichen und im Folgenden zur einfacheren Lesbarkeit als Kalziumacetat-Gruppe bezeichnet.

Die in diesem Dossier durchgeführte Bewertung zum Nutzen und Zusatznutzen basiert auf einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven, open-label, aktiv kontrollierten, Phase III Studie (PA-CL-PED-01) mit einer Vergleichsgruppe (Kalziumacetat, Phoslyra[®]), die an 41 Zentren in 7 Ländern mit Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung mit Hyperphosphatämie durchgeführt wurde. Die Patienten wurden in die Sucroferric-Oxyhydroxide- oder Kalziumacetat-Gruppe randomisiert.

Im Dossier werden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

Wirksamkeit

Morbidität

- Serumphosphatspiegel (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe)
 - Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe
- Serumphosphatspiegel (Kalziumacetat-Gruppe)
 - Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe
- Serumphosphatspiegel (für beide Therapie-Gruppen)
 - Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe
- Anhaltende Hyperkalzämie (für beide Therapien Gruppen)
 - Anzahl und Anteil von Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE; für beide Therapie-Gruppen)
 - Anzahl und Anteil der Patienten bei denen unerwünschte Ereignisse (UE) aufgetreten sind
- Studienabbruch (für beide Therapie-Gruppen)
 - Anzahl und Anteil von Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe, welche die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung aufgetreten sind, abgebrochen haben

Datenquellen

Systematische Bibliographische Literatursuche

Die systematische, bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf der Suchoberfläche Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medline (incl. Medline in Process, Pubmed Not Medline, In Data Review, Publisher)
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Studies

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Merkmale, wie etwa Suchsyntax und Thesauri, ein individuell zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dabei wurde kontrolliertes Vokabular ebenso verwendet wie Freitext. Die Suchstrategie basierte für die Datenbanken Medline und Embase auf zwei Blöcken (Intervention und Studientyp). Bei der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde nur nach der Intervention und deren Synonymen gesucht, da hier keine Beschränkung auf den Studientyp nötig ist.

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 10. November 2020 für alle Datenbanken durchgeführt. Es wurden keine Spracheinschränkungen oder zeitliche Limitierungen vorgenommen.

Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

In einer systematischen Suche wurden folgende Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht

- ClinicalTrials.gov
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- EU Clinical Trials Register
- Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) / PharmNet.Bund
- EMA Clinical Data

Die Suchstrategie wurde weit gefasst und beschränkte sich vornehmlich auf interventionsspezifische Suchterme. Einschränkungen bezüglich Indikation, Studientyp, Status der Studie oder Verfügbarkeit von Ergebnissen wurden nicht vorgenommen. Im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) wurde zusätzlich nach Studienbezeichnungen der eingeschlossenen Studie gesucht, um Ergebnisberichte zu identifizieren.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP am 02.12.2020 und am 06.12.2020 für AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte unter Anwendung der folgenden Strategien:

1. Auf der Seite Verfahren der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurde mit Hilfe des Wirkstofffilters die Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Sucroferric Oxyhydroxide" identifiziert (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-136). Die gefundenen Dokumente wurden weiter durchsucht, z. B. nach den Studienkürzeln PA-CL-PED-01, NCT02688764 und 2015-004155-43.
2. Auf der Website <https://www.g-ba.de/> wurde im Suchfeld nach den Begriffen "sucroferric oxyhydroxide(e)", "Velphoro" und "PA21" gesucht. Weiterhin wurde nach den Studienkürzeln PA-CL-PED-01, NCT02688764 und 2015-004155-43 gesucht.

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben bei systematischen Recherchen.

Die beschriebenen Suchen führten für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren mit CKD im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD mit erhöhten Serumphosphatspiegeln zu einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (PA-CL-PED-01). Die Studie PA-CL-PED-01 ist eine Phase III Studie mit einer 10-wöchigen Titrationsphase gefolgt von einer 24-wöchigen Erhaltungsphase („safety extension“).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die angewandten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung von Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung wurden wie folgt festgelegt (Tabelle 4-1):

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterium ^a
E1	Patientenpopulation (Indikation)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD.
E2	Intervention	<u>Velphoro® (Sucroferric Oxyhydroxide) laut Zulassung [1]:</u> „Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.“ <u>Synonyme:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Polynukleares Eisen (III)-Oxyhydroxid, Sucrose und Stärke • PA21 • pn-FeOOH • Zyporel

E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen
E4	Endpunkte	<u>Wirksamkeit</u> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen der Serumphosphatspiegel ○ Episode der Hyperkalzämie <u>Sicherheit</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) ○ Patienten, welche die Studienteilnahme aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen mussten
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen
E7	Sprache	Keine Einschränkungen
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus Studienregister)
a Ausschlusskriterien A1 bis A5: Wenn die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden A6: Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation		

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

Die Maßnahmen zur Analyse der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials basierten auf den genannten Richtlinien des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Jede in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und anschließend auch jeder Endpunkt für sich wurden bezüglich der oben und in Anhang 4-F genannten Methodik bewertet. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie wurde in einem ersten Schritt an Hand der unter Anhang 4-A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Daraufhin wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden eingeschlossenen Endpunkt einzeln ebenfalls in den Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ bewertet.

Unabhängig von der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wurden die Endpunkte jeweils neu bewertet.

Auf Grundlage der Information im Studienbericht und der ausgewählten Publikation wurden alle Informationen zu Studiendesign, Patientencharakteristika sowie der Teilpopulationen bei

Studienbeginn als auch die Studienergebnisse extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. In Modul 4 wurde ausschließlich eine randomisierte klinische Studie für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten bzw. nachträglich ausgewerteten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen.

Da nur eine RCT vorliegt wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für die beiden Endpunkte durchgeführt:

- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (präspezifiziert)
- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe (post-hoc)

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ (präspezifiziert)

Gemäß dem Studienprotokoll wurden in der Studie PA-CL-PED-01 folgende Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der Per-Protocol-Population (PPS).
2. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population ausschließlich basierend auf den Messwerten des Zentrallabors (ohne Imputieren der lokalen Messwerte wie in der Operationalisierung des Endpunkts beschrieben wurde).

Außerdem wurden auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse folgende post-hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

3. Analyse der Veränderung der Serumphosphatspiegel in der FAS-Population und in der Per-Protokoll-Population (PPS) basierend auf einem gepaarten t-Test.
4. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.
5. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, aber unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen durch die OBSMARGINS-Option von PROC MIXED, SAS.

Sensitivitätsanalysen für den sekundären Endpunkt „Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe“ (post-hoc).

Analog der Analyse für den primären Endpunkt wurden in der Studie PA-CL-PED-01 die folgenden Sensitivitätsanalysen des sekundären Endpunkts „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 1“ in der Kalziumacetat-Gruppe durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der Per-Protocol-Population (PPS).

Außerdem wurden auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse die folgenden post-hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

2. Analyse der Veränderung der Serumphosphatspiegel in der FAS-Population basierend auf einem gepaarten t-Test (engl. paired t-test).
3. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die für den primären Endpunkt durchgeführten Sensitivitätsanalysen „ohne Imputieren der lokalen Messwerte“ (Nr. 2) und die Sensitivitätsanalyse basierend auf „OBSMARGINS-Option von PROC MIXED“ (Nr. 5) wurden für den sekundären Endpunkt nicht wiederholt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD mit erhöhten Serumphosphatspiegeln liegt eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (PA-CL-PED-01) vor [2]. Die Studie PA-CL-PED-01 ist eine Phase III Studie mit einer 10-wöchigen Titrationsphase gefolgt von einer 24-wöchigen Erhaltungsphase („safety extension“). In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für der Studie berichtet.

Mortalität

Während der Studie trat bei keinem der in die Sucroferric Oxyhydroxide- bzw Kalziumacetat-Gruppe eingeschlossenen Patienten ein Todesfall auf.

Morbidität

Die im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie PA-CL-PED-01 festgelegten Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität basieren auf etablierten Laborparametern (Serumphosphatspiegel, Serumkalziumspiegel), die mittels standardisierten Messmethoden erhoben wurden.

Die Veränderung (LS Mittelwert) der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 betrug bei Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat -0,284 mmol/L (95 % KI: -0,764; 0,195) bzw. -0,880 mg/dL (95 % KI: -2,365; 0,604; p = 0,2367).

Das relative Risiko mindestens eine Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie zu erfahren, betrug bei Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 0,4318 (95 % KI 0,1357; 1,3743 ; p = 0,2202) bzw. ergab ein Odds Ratio (OR) von 0,3750 (95 % KI: 0,0938; 1,4994 ; p = 0,1654).

Bei den in der PA-CL-PED-01-Studie ausgewerteten Morbiditätsendpunkte zeigte sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Kalziumacetat behandelten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht erhoben.

Sicherheit

Die im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie PA-CL-PED-01 festgelegten Sicherheitsendpunkte basieren auf der Erhebung von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten.

Das relative Risiko eines mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignisses während der Phase 1, betrug für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 0,9301 (95 % KI 0,6516; 1,3275; p = 0,7901) bzw. ergab ein Odds Ratio (OR) von 0,8077 (95 % KI: 0,2717; 2,4014; p = 0,7009).

Das relative Risiko eines mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignisses zum Ende der Phase 2 betrug für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 1,0281 (95 % KI 0,7606; 1,3898; p = 1,0000) bzw. ergab ein Odds Ratio (OR) von 1,1161 (95 % KI 0,3478; 3,5817; p = 0,8536).

Das relative Risiko eines unerwünschte Ereignisses, das zum Abbruch der Studienmedikation während der Phase 1 führte, betrug für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 0,5182 (95 % KI 0,1971; 1,3626 ; p = 0,2893) bzw. ergab ein Odds Ratio (OR) von 0,4421 (95 % KI: 0,1280; 1,5273; p = 0,1969). Häufigste Gründe für einen Therapieabbruch waren Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sucroferric Oxyhydroxide 4,5%; Kalziumacetat 21.1%).

Das relative Risiko eines unerwünschte Ereignisses, das zum Abbruch der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer führte, betrug für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 0,5758 (95 % KI 0,2949; 1,3292; p = 0,2174) bzw. ergab ein Odds Ratio (OR) von 0,4815 (95 % KI: 0,1522; 1,5236; p = 0,2137).

Schwerwiegende mit der Behandlung einhergehenden UEs wurden unter Sucroferric Oxyhydroxide insgesamt häufiger als unter der Vergleichstherapie beobachtet. Bei 27,3% (Sucroferric Oxyhydroxide) bzw. bei 15,8% (Kalziumacetat) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat dieses Ereignis während der Behandlung auf. Es handelte sich hierbei hauptsächlich um die Behandlung einer Hypertonie (7,6% vs 0,0%), Untersuchungen im Zusammenhang mit Veränderungen der Laborwerte und Gewichtszunahmen (7,6% vs 5,3%). Die geringen Fallzahlen (n=5/66 Sucroferric Oxyhydroxide / n=0/19 Kalziumacetat) lassen keinen eindeutigen Rückschluss zu.

Schwerwiegende Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden unter Sucroferric Oxyhydroxide weniger häufig als unter der Vergleichstherapie beobachtet. Bei 4,5% (Sucroferric Oxyhydroxide) bzw. bei 10,5% (Kalziumacetat) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat dieses Ereignis während der Behandlung auf.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation

Ein Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über einige Endpunkte hinweg lässt sich aus den Subgruppenanalysen ablesen.

Morbidität

- Betreffend Alter zeigt sich eine Tendenz, dass das Ergebnis für eine Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 bei der Subpopulation der ≥ 12 bis < 18 -Jährigen zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide ausfällt.
- Für das Geschlecht zeigt sich eine Tendenz, dass das Ergebnis für eine Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 bei den männlichen Patienten zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide ausfällt.
- Dialysepflichtige Patienten weisen eine Tendenz zu einem besseren Ergebnis betreffend Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 für Sucroferric Oxyhydroxide auf.
- Beim Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie zeigt sich für die Altersgruppe der ≥ 12 bis < 18 -jährigen eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide.

Sicherheit

- Betreffend Alter zeigt sich eine Tendenz, dass unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten bei ≥ 6 bis < 18 -jährigen Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide über die gesamte Studiendauer weniger häufig auftritt.

- Demgegenüber tritt bei weiblichen Patienten unter Kalziumacetat der Abbruch der Studienmedikation während der Phase 1 weniger häufig auf als unter Sucroferric Oxyhydroxide.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

Für die PA-CL-PED-01 Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Das Design (Randomisierung, Kontrolle, verdeckte Gruppenzuteilung) wurde konsequent umgesetzt, die Auswertung erfolgte umfassend und transparent.

Es wurde ein open-label Studiendesign verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelblind durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten, so dass eine Verblindung keinen Vorteil dargestellt hätte. Die Auswertung der Sicherheitsdaten und, bei Bedarf, der kritischen Wirksamkeitsendpunkte, wurden von einem Data and Safety Monitoring Board (DMSB) beurteilt.

Darüber hinaus handelt es sich bei dem wichtigsten Wirksamkeitsparameter - dem Serumphosphat Spiegel - um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und aufgrund des open-label Designs der Studie keiner Verzerrung unterliegt. Schließlich wurde zur Minimierung der Selektionsverzerrung ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (unter Verwendung der Interactive-Response-Technologie (IRT)) eingesetzt.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Die präspezifizierten Wirksamkeitsendpunkte der PA-CL-PED-01 Studie orientierten sich an der zugelassenen Indikation des Phosphatbinders Sucroferric Oxyhydroxide. Primärer Endpunkt war die Änderung des Phosphat Spiegels – daneben wurden weitere Laborparameter, wie z. B. der Kalzium Spiegel und sicherheitsbezogene Ereignisse, wie z.B. UE, SUE, Studienabbrüche, erfasst.

Die meisten Endpunkte, die in der Auswertung der Studie PA-CL-PED-01 vorliegen, werden als niedrig verzerrt eingeordnet, da weder auf Studienebene, noch auf Endpunktebene bedeutsame Verzerrungsfaktoren identifiziert wurden.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit wurden die aufgeführten Endpunkte erhoben. Insbesondere die anhaltende Hyperkalzämie, unerwünschte Ereignisse (UE), und Therapieabbruch aufgrund von UE wurden bereits in der Vergangenheit vom G-BA als patientenrelevant erachtet und werden daher im Folgenden nicht gesondert begründet. Die

Sicherheit wurde auf Basis der folgenden Endpunkte bewertet: UE und Therapieabbruch aufgrund UE.

Beim Serumphosphat Spiegel selbst handelt es sich gemäß G-BA nicht um einen anerkannten patientenrelevanten Endpunkt. Dennoch lässt sich, aufgrund der zentralen Funktion des Phosphat Spiegels im Mineral- und Knochenstoffwechsel, festhalten, dass dieser Parameter aus klinischer und Patientensicht relevant ist. Insbesondere im Kindes- und Jugendalter ist eine Kontrolle der Serumphosphatwerte (und auch der Serumkalziumwerte) geboten, besonders im Hinblick darauf eine altersgerechte körperliche Entwicklung zu ermöglichen und kardiovaskuläre Verkalkungen als Spätfolge zu vermeiden.

Um die gut belegten Komplikationen und Langzeitfolgen einer Entgleisung des Serumphosphat Spiegels bei einer CKD zu mindern, ist eine regelhafte und empfohlene Therapie mit Phosphatbindern zur Senkung der Serumphosphat Spiegel in den altersspezifischen Normbereich angezeigt. Darüber hinaus ist es aufgrund der geschilderten unabsehbaren negativen Langzeiteffekte eines zu hohen Kalziumspiegels auch bei den Patienten ohne bereits bestehende Hyperkalzämie zweckmäßig kalziumfreie Phosphatbinder, wie Sucroferric Oxyhydroxide, zu nutzen.

Beleglage

Für die Untersuchung zur Verbesserung des Phosphat Spiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 oder einer dialysepflichtigen CKD liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie (Evidenzstufe 1b) vor. Die Auswertung der PA-CL-PED-01 Studie weist bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene eine mässige Ergebnissicherheit auf.

Somit liegt entsprechend den Anforderungen des IQWiG zur Quantifizierung eines Zusatznutzens für Sucroferric Oxyhydroxide die Voraussetzung für einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei mäßiger Ergebnissicherheit vor.

Die Aussagekraft der in diesem Dossier vorgelegten Studie wird trotz der vorzeitigen Beendigung als hoch beurteilt. Ein rein statistischer Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen ist daher jedoch erschwert. Die Sensitivitätsanalysen zeigen jedoch, was die medizinische Rationale nahe legt: Sucroferric Oxyhydroxide verbessert die therapie- und patientenrelevanten Endpunkte Serumphosphat Spiegel, Hyperkalzämie und UE.

Die *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH* ist in der Gesamtschau der derzeitigen Evidenzlage in Kombination mit den hier vorgelegten Studienergebnissen der Auffassung, dass für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) in der pädiatrischen Patientenpopulation ab 2 Jahren ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind vorhanden, aber aus den geschilderten Gründen nicht statistisch signifikant. Einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zeigt sich für folgende Endpunkte:

- Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)
- Patienten mit mindestens einer Episode von anhaltender Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (während Phase 1 und gesamter Studiendauer) (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)

Schlussfolgerung

Anhand der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten PA-CL-PED-01 Studie konnte für verschiedene Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber anderen Phosphatbindern wie Kalziumacetat dargestellt werden. Dies ließ sich insbesondere für die Morbiditätsendpunkte „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“, „anhaltende Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie“ und den Sicherheitsendpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ zeigen. Für Wirksamkeitsendpunkte ließ sich in Subgruppenanalysen eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide erkennen.

Aufgrund der geringen Populationsgröße und der verkürzten Studiendauer sind, außer in den oben genannten Sensitivitätsanalysen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und der Vergleichsgruppe abzuleiten. Die post-hoc Analysen zeigen jedoch für einzelne Endpunkte eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide.

Sensitivitätsanalysen bestätigen die Annahme, dass eine Ungleichverteilung der Altersgruppen zu verzerrten Ergebnissen geführt hat. Wird diese Verzerrung aufgrund der Altersgruppen adressiert, konnten statistisch signifikant bessere Ergebnisse für die Phosphatsenkung durch Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der Vergleichsgruppe gezeigt werden. Darüber hinaus wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ergibt sich für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Nutzens und Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro[®]) zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT bestehend aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, die folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen beinhaltet: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat (s. auch Modul 3).

Die in diesem Dossier durchgeführte Bewertung zum Nutzen und Zusatznutzen basiert auf einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven, open-label, aktiv kontrollierten, Phase III Studie (PA-CL-PED-01) mit einer Vergleichsgruppe (Kalziumacetat, Phoslyra[®]), die an 41 Zentren in 7 Ländern an Kindern mit chronischer Nierenerkrankung mit Hyperphosphatämie durchgeführt wurde. Die Patienten wurden in die Sucroferric-Oxyhydroxide- oder Vergleichs-Gruppe randomisiert.

Es war dem Studienarzt freigestellt zu Beginn der Studie einen anderen Komparator (z.B. Sevelamercarbonat) als Kalziumactet zu wählen, wenn dies nach seiner ärztlichen Maßgabe erforderlich war. Somit genügt die Auswahlmöglichkeit der möglichen Komparatoren der Studie PA-CL-PED-01 den Anforderungen für eine zVT, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Im Folgenden wird zur einfacheren Lesbarkeit, die Vergleichsgruppe als Kalziumactet-Gruppe bezeichnet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörte die Veränderung des Serumphosphats von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe und bis zum Ende von Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe. Primäre Sicherheitsendpunkte waren das Nebenwirkungsprofil (UE) und der Anteil von Studienabbrüchen aufgrund von UE. Zu den sekundären Sicherheitsendpunkten gehörte das korrigierte Gesamtserumkalzium sowie der Anteil Probanden mit ≥ 1 Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie (siehe Tabelle 4-2).

Für Abschnitt 4.3.1.3 wurden die Ergebnisse der klinischen Studie PA-CL-PED-01 wie folgt ausgewertet:

Deskriptiv vergleichende Darstellung pro Endpunkt:

- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe
- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe

Vergleichende Darstellung der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe für folgende Endpunkte:

- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2
- Anteil Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie bis Ende Phase 2
- Unerwünschte Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34)

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Somit wurden ausschließlich RCTs gesucht, die einen direkten Vergleich mit der zVT ermöglichen; eine Suche nach Studien, die zur Verwendung eines indirekten Vergleiches herangezogen werden können, wurde nicht durchgeführt, da die PA-CL-PED-01 einen Vergleichsarm mit einer vom G-BA festgelegten zVT beinhaltet. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind wie folgt definiert:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterium ^a
E1	Patientenpopulation (Indikation)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <30 mL/min/1,73m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD
E2	Intervention	<p><u>Velphoro® (Sucroferric Oxyhydroxide) laut Zulassung [1]:</u> „Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.“</p> <p><u>Synonyme:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Polynukleares Eisen (III)-Oxyhydroxid, Sucrose und Stärke • PA21 • pn-FeOOH • Zyphorel
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen
E4	Endpunkte	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen der Serumphosphatspiegel

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Episode der Hyperkalzämie <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) ○ Patienten, welche die Studienteilnahme aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen mussten
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen
E7	Sprache	Keine Einschränkungen
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus Studienregister)
a Ausschlusskriterien A1 bis A5: Wenn die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden A6: Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation		

Population:

Die Population wurde entsprechend der Zulassung von Velporo® (Sucroferric Oxyhydroxide) gewählt: Kinder und Jugendliche im Alter ab 2 bis unter 18 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD mit erhöhten Serumphosphat Spiegel [1].

Entsprechend den Vorgaben des IQWiG im Methodenpapier 6.0 vom 5. November 2020 [3] wurden für den Anteil der Zielpopulation an der Studienpopulation folgende Kriterien zugrunde gelegt:

- Die in der Studie eingeschlossene Population bestand zu mindestens aus 80% aus Kindern oder Jugendlichen oder es lagen Subgruppenanalysen zu Kindern- und Jugendlichen vor.
- Die Kinder und Jugendlichen wiesen eine chronische Nierenerkrankung auf (CKD-Stadium 4-5 oder waren dialysepflichtig).

Intervention:

Die zu untersuchende Intervention ist Sucroferric Oxyhydroxide (Velporo®; in der vorliegenden Studie als PA21 bezeichnet), ein Phosphatbinder, der zur Kontrolle des Serumphosphat Spiegels bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 4-5 (definiert als glomeruläre Filtrationsrate $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt wird [1].

Begleitmedikamente die im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zur Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen sowie diätetische Einschränkungen (z. B. Phosphat- und Kalziumaufnahme) können eingesetzt werden. Dies dient dazu bei Patienten im Kindes- und

Jugendalter neben der Intervention auch eine Optimierung der Grund- und Begleiterkrankung zu erreichen.

Vergleichstherapie:

Die Suche nach Vergleichstherapien wurde nicht eingeschränkt. Die Selektion der identifizierten Quellen erfolgte nach der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren, die wie folgt definiert wurde [4]:

- Eine **Therapie nach Maßgabe des Arztes**.

Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat.

Endpunkte:

Die zur Bewertung des Nutzens von Sucroferric Oxyhydroxide eingeschlossenen Endpunkte bestehen aufgrund des Krankheitsbildes aus Laborparametern (Serumphosphat-, und Serumkalziumspiegel) und unerwünschten Ereignissen. Daher wurde für die Suche nach Studien für das zu bewertende Arzneimittel auf diese Endpunkte abgestellt.

Tabelle 4-3: Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit

Endpunkt	Auswertung
Morbidität	
Serumphosphat Spiegel (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe)	Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 im Sucroferric Oxyhydroxide -Gruppe
Serumphosphat Spiegel (Kalziumacetat-Gruppe)	Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 im Kalziumacetat-Gruppe
Serumphosphat Spiegel (für beide Therapie-Gruppen)	Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 im Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe
Anhaltende Hyperkalzämie (für beide Therapien Gruppen)	Anzahl und Anteil von Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie
Sicherheit	
Studienabbruch (für beide Therapie-Gruppen)	Anzahl und Anteil von Patienten im Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe, welche die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen,

	die im Zusammenhang mit der Behandlung aufgetreten sind, abgebrochen haben
Unerwünschte Ereignisse (UE; für beide Therapie-Gruppen)	Anzahl und Anteil der Patienten bei denen unerwünschte Ereignisse (UE) aufgetreten sind

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 jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.1.5), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1.6) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.1.7) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die systematische, bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf der Suchoberfläche Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

Tabelle 4-4: Datenbanken der bibliografischen Literaturrecherche

Datenbank	Suchoberfläche	Datum der Suche	Letztes Update der Datenbank
Medline (incl. Medline in Process, Pubmed Not Medline, In Data Review, Publisher)	Ovid	10. November 2020	9. November 2020
Embase	Ovid	10. November 2020	9. November 2020
Cochrane Central Register of Controlled Studies	Ovid	10. November 2020	Oktober 2020

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Merkmale, wie etwa Suchsyntax und Thesauri, ein individuell zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dabei wurde kontrolliertes Vokabular ebenso verwendet wie Freitext. Die Suchstrategie basierte für die Datenbanken Medline und Embase auf zwei Blöcken (Intervention und Studientyp). Bei der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde nur nach der Intervention und deren Synonymen gesucht, da hier keine Beschränkung auf den Studientyp nötig ist.

Eine Einschränkung hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien wurde in Medline und Embase mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al.¹ vorgenommen. Um die Sensitivität

¹ Quelle: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455

noch zu erhöhen wurden alternativ noch die von Cochrane empfohlenen RCT-Filter² verwendet.

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 10. November 2020 für alle Datenbanken durchgeführt. Es wurden keine Spracheinschränkungen oder zeitliche Limitierungen vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien mit den sich daraus ergebenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.1.5), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1.6) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.1.7) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

² Quelle: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. URL: www.training.cochrane.org/handbook.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel

In einer systematischen Suche wurden folgende Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Studienregister	URL	Datum der Suche
ClinicalTrials.gov	http://www.clinicaltrials.gov	2. Dez. 2020
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	http://apps.who.int/trialsearch/	2. Dez. 2020
EU Clinical Trials Register	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	2. Dez. 2020
Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) / PharmNet.Bund	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/#amis-oeff https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	6. Dez. 2020
EMA Clinical Data	https://clinicaldata.ema.europa.eu/	6. Dez. 2020

Die Suchstrategie wurde weit gefasst und beschränkte sich vornehmlich auf interventionsspezifische Suchterme. Einschränkungen bezüglich Indikation, Studientyp, Status

der Studie oder Verfügbarkeit von Ergebnissen wurden nicht vorgenommen. Im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) wurde zusätzlich nach Studienbezeichnungen der eingeschlossenen Studie gesucht, um Ergebnisberichte zu identifizieren.

Bei der Entwicklung der Recherchestrategien wurden register- / datenbankspezifische Vorgaben, Merkmale und Limitierungen in Betracht gezogen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP am 02.12.2020 und für AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 06.12.2020.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.1.5), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1.6) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.1.7) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

³ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte unter Anwendung der folgenden Strategien:

1. Auf der Seite Verfahren der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurde mit Hilfe des Wirkstofffilters die Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Sucroferric Oxyhydroxide" identifiziert (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-136). Die gefundenen Dokumente wurden weiter durchsucht, z. B. nach den Studienkürzeln PA-CL-PED-01, NCT02688764 und 2015-004155-43.
2. Auf der Website <https://www.g-ba.de/> wurde im Suchfeld nach den Begriffen "sucroferric oxyhydroxide(e)", "Velphoro" und PA21 gesucht. Weiterhin wurde nach den Studienkürzeln PA-CL-PED-01, NCT02688764 und 2015-004155-43 gesucht.

Eine weitere Dokumentation der Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel, Abstract, Informationen aus dem Studienregistereintrag) auf Abweichungen zu den prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2) untersucht. Treffer, die bereits auf Abstractebene ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden mit Dokumentation des Grundes ausgeschlossen. Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Fragestellung bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Bei Relevanz wurde die Publikation in das vorliegende Modul 4A zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Auswahl wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens und gegebenenfalls durch einen dritten Reviewer gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Maßnahmen zur Analyse der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials basierte auf den oben genannten Richtlinien des IQWiG [3] und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [5]. Jede in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und anschließend auch jeder Endpunkt für sich wurden bezüglich der oben und in Anhang 4-F genannten Methodik bewertet. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie keine relevante Verzerrung aufweisen. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie wurde in einem ersten Schritt an Hand der unter Anhang 4-A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Daraufhin wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden eingeschlossenen Endpunkt einzeln ebenfalls in den Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ bewertet.

Unabhängig von der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden die Endpunkte jeweils neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Auf Grundlage der Information im Studienbericht und der ausgewählten Publikation wurden alle Informationen zu Studiendesign, Patientencharakteristika sowie der Teilpopulationen bei Studienbeginn als auch die Studienergebnisse extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. In Modul 4 wurden ausschließlich randomisierte klinische Studien für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die vorgegebene Tabelle zum Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang des Dossiers nach den CONSORT-Vorgaben für jede Studie separat ausgefüllt. Die Studienergebnisse wurden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD mit erhöhten Serumphosphatspiegeln liegt eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (PA-CL-PED-01) vor [2]. Die Studie PA-CL-PED-01 ist eine Phase III Studie mit einer 10-wöchigen Titrationsphase gefolgt von einer 24-wöchigen Erhaltungsphase („safety extension“).

Patientencharakteristika

Im vorliegenden Dossier wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat dargestellt.

Zur Charakterisierung der Patientengruppen wurden die folgenden Parameter der PA-CL-PED-01-Studie für jede Behandlungsgruppe separat dargestellt:

- Alter bei Randomisierung [Jahre] Kategorien 0 bis < 2 Jahre / \geq 2 Jahre bis < 6 Jahre / \geq 6 Jahre bis < 12 Jahre / \geq 12 Jahre bis < 18 Jahre
- Geschlecht [Anzahl, %]
- Abstammung [Anzahl, %]
- Ethnizität [Anzahl, %]
- Größe beim Ausgangswert [cm]
- Gewicht beim Ausgangswert[kg]
- BMI beim Ausgangswert [kg/m²]
- Ursache der CKD [Anzahl, %]
- Dauer der CKD [Monate]
- Anteil Dialyse [Anzahl, %]
- Dialysetyp (HD / PD)
- Region [Anzahl, %]

Präsentiert wurden alle relevanten Parameter der PA-CL-PED-01 Studie, da sie entweder standardmäßig berichtet wurden, CKD-spezifisch sind oder Endpunkte oder Subgruppen darstellen.

Endpunkte der eingeschlossenen Studie

Die im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie PA-CL-PED-01 festgelegten Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität basieren zum einen auf etablierten Laborparametern, die mittels standardisierten Messmethoden erhoben wurden, wie z. B. dem Serumphosphatspiegel sowie dem damit zusammenhängenden Serumkalzium- und iPTH-Spiegel, und zum anderen auf Routineanalysen.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Sucroferric Oxyhydroxide und Kalziumacetat wurde durch Erhebung behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse beurteilt.

Tabelle 4-6: Endpunkte

Endpunkt	Auswertung
Morbidität	
Serumphosphatspiegel (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe)	Änderung der Serumphosphatspiegel gegenüber den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide -Gruppe
Serumphosphatspiegel (Kalziumacetat-Gruppe)	Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe
Serumphosphatspiegel (für beide Therapie-Gruppen)	Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in den Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppen
Anhaltende Hyperkalzämie (für beide Therapie-Gruppen)	Anzahl und Anteil von Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie
Sicherheit	
Studienabbruch (für beide Therapie-Gruppen)	Anzahl und Anteil von Patienten im Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe, welche die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung aufgetreten sind, abgebrochen haben
Unerwünschte Ereignisse (UE; für beide Therapie-Gruppen)	Anzahl und Anteil der Patienten bei denen unerwünschte Ereignisse (UE) aufgetreten sind

Patientenrelevanz der Endpunkte

Im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA ist ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt definiert als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [5]. Aus Sicht des Patienten wird ein patientenrelevanter Nutzen definiert als positive Veränderung bezüglich Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität [3]. Zur Bewertung des Nutzens werden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen.

Für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- Morbidität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.2; 4.3.1.3.3; 4.3.1.3.4 und 4.3.1.3.5)
 - Veränderung der Serumphosphatspiegel
 - Anhaltende Hyperkalzämie
- Sicherheit (siehe Abschnitte 4.3.1.3.6 und 4.3.1.3.7)
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Morbidität

a. Veränderung des Phosphatspiegels

Der chronischen Nierenerkrankung bei Kindern liegen zwar die gleichen pathophysiologischen Mechanismen zugrunde wie der CKD im Erwachsenenalter, allerdings weist die CKD bei Kindern klinische Merkmale auf die spezifisch für diese Altersgruppe sind. Dazu zählen zum Beispiel die zugrundeliegende Ursache, die Auswirkungen der Krankheit auf das Wachstum oder kardiovaskuläre Komplikationen [6, 7].

Hyperphosphatämie (HP) ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit CKD, insbesondere bei Patienten mit CKD im Stadium 5, die eine Dialyse benötigen. Da Phosphat für das Wachstum notwendig ist, variieren die physiologischen Phosphatkonzentrationen mit dem Alter. Somit nimmt der Normalbereich von Phosphat im Blut von der Geburt bis zum Erwachsenenalter ab. Dadurch stellen sich auch die Phosphatkonzentrationen, die eine HP definieren, ebenfalls altersspezifisch dar: Bei Erwachsenen ist die HP definiert als ein Serumphosphatspiegel von $> 1,78$ mmol/L (5,5 mg/dL) [8-10], während bei Kindern altersabhängige obere Grenzwerte angewendet werden (Tabelle 4-7) [11]. Nach Angaben der European Paediatric Dialysis Working Group ist bei Kindern von einer HP auszugehen, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei weniger als 40 mL/min/1,73m² liegt, sie kann bei fast allen Kindern mit dialysepflichtiger CKD beobachtet werden [12].

Tabelle 4-7: Altersabhängige Sicherheitsgrenzwerte für den Phosphatspiegel

Alter	Obere Sicherheitsgrenze		Untere Sicherheitsgrenze	
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
0 bis 1 Jahr	2,91	9,0	1,62	5,0
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	2,42	7,5	1,45	4,5
≥ 6 Jahre bis 13 Jahre	2,26	7,0	1,13	3,5
≥ 13 Jahre bis 18 Jahre	2,26	7,0	0,81	2,5

Die altersabhängigen Sicherheitsgrenzwerte die in Modul 4 dargestellt werden, basieren auf Studienvorgaben. Diese Angaben stammen aus der KDOQI Leitlinie und sind mit einer Varianz +/- 20% dargestellt. Quelle: KDOQI 2009 [13]

Erhöhte Serumphosphatspiegel spielen eine erhebliche Rolle in der Pathophysiologie der wichtigsten CKD-Komplikationen, wie z. B. der Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei CKD (CKD-mineral and bone disorder, CKD-MBD), dem sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [9, 14-17]. Komplikationen, die für Kinder und Jugendliche am bedeutsamsten sind, betreffen Knochenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Wachstumsstörungen [18-20]. Daneben konnten für Kinder auch die negativen Auswirkungen einer beeinträchtigten Regulation des Fibroblastenwachstumsfaktors 23 (FGF23) auf das Immun- und Zentralnervensystem nachgewiesen werden [21].

HP scheint auch das Fortschreiten der CKD bis zu einer terminalen Niereninsuffizienz zu begünstigen [22]. Darüber hinaus stellt ein hoher Serumphosphatspiegel ein Risikofaktor für die Mortalität, Morbidität und Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit CKD im Stadium 5 dar [23, 24].

Die renale Phosphatausscheidung wird durch ein vielschichtiges endokrines Feedback-System reguliert. Dabei spielt der im Knochen gebildete Faktor FGF23 eine zentrale Rolle und kontrolliert aktiv die Serumphosphat-Konzentration. Die Entstehung der Hyperphosphatämie bei niereninsuffizienten Patienten ist daher auf eine Störung des Kalzium-, Phosphat- und Vitamin D-Haushalts zurückzuführen und äußert sich in von der Norm abweichenden Blutspiegeln der verschiedenen MBD-assoziierten Parameter, wie erhöhte Phosphat- und FGF 23- sowie reduzierte Kalzium- und Vitamin D-Serumspiegel [25].

Die Knochen- und Mineralstoff-Homöostase kann trotz fortschreitender CKD zunächst erhalten werden, bis das System dekompenziert und schwerwiegende Komplikationen auftreten: renale Osteodystrophie einschließlich Frakturen, Beindeformationen, Rachitis, Wachstumsverzögerung und ektopische Verkalkungen, sowie sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT), Anämie, linksventrikuläre Hypertrophie und erhöhte Mortalität sind die Folge [18, 23, 26].

Gerade Kinder mit CKD können schwerwiegende Folgen von einer CKD-MBD davontragen, da sie sich noch in der Wachstumsphase befinden. Therapeutische Ansätze in der pädiatrischen CKD-MBD zielen deshalb darauf ab, Komplikationen des wachsenden Skeletts zu minimieren und Verkalkungen im Gewebe und den Gefäßen zu verhindern. Dies geschieht unter anderem durch die Behandlung der Hyperphosphatämie [9, 27], sowie mit weiteren Medikamenten (z. B. aktives Vitamin D, Calcimimetika etc. in Kombination mit Phosphatbindern) zur Kontrolle der Folgen einer Nierenerkrankung. Aufgrund dieser Zusammenhänge ist es besonders bei Kindern wichtig den Serumphosphat Spiegel unter Kontrolle zu halten, um ein möglichst ungehindertes Wachstum erreichen zu können, die körperliche Entwicklung zu optimieren und kardiovaskuläre Verkalkungen als Spätfolge zu vermeiden [9, 28, 29].

Aufgrund der zentralen Funktion des Phosphatpiegels im Mineral- und Knochenstoffwechsel, stellt die Hyperphosphatämie einen patientenrelevanten Endpunkt bei Kindern und Jugendlichen dar.

b. Anhaltende Hyperkalzämie

Die Patientenrelevanz des im vorliegenden Dossiers berücksichtigten sekundären Endpunktes „anhaltende Hyperkalzämie“ leitet sich von folgenden Quellen ab [30]:

- Im Zuge eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA zu Sucroferric Oxyhydroxide bei Erwachsenen am 16.07.2014 wurde die symptomatische Hyperkalzämie (Serumkalziumspiegel > 2,5 mmol/L (> 10,0 mg/dL)) als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt [31].
- In der PA-CL-PED-01 Studie wurde anstelle einer symptomatischen eine anhaltende Hyperkalzämie als Endpunkt festgelegt, definiert als gesamter korrigierter Kalziumspiegel, welcher die festgelegte Sicherheitsgrenze (in Abhängigkeit des Alters von 2,6 mmol/L bis 2,75 mmol/L (Tabelle 4-8)) überschritt [2].

Tabelle 4-8: Altersbezogene Sicherheitsgrenzwerte für Gesamtkalzium

Alter	Obere Sicherheitsgrenze		Untere Sicherheitsgrenze	
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
0 bis 1 Jahr	2,75	11,0	1,9	7,6
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	2,70	10,8	1,9	7,6
≥ 6 Jahre bis 13 Jahre	2,60	10,3	1,9	7,6
≥ 13 Jahre bis 18 Jahre	2,60	10,2	1,9	7,6

Die altersabhängigen Sicherheitsgrenzwerte die in Modul 4 dargestellt werden, basieren auf Studienvorgaben. Diese Angaben stammen aus der KDOQI Leitlinie. Quelle: KDOQI 2009[13]

Für die symptomatische Hyperkalzämie wird davon ausgegangen, dass die Patientenrelevanz bereits durch den G-BA anerkannt ist und die Notwendigkeit einer weiteren Begründung damit entfällt.

Aufgrund der sehr ähnlichen Grenzwerte des Gesamtkalziums im Serum von symptomatischer (> 2,6 mmol/L) und der hier in der Studie untersuchten anhaltenden Hyperkalzämie wird für letztere ebenfalls von einem Endpunkt mit Patientenrelevanz ausgegangen.

Die Operationalisierung und Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind detailliert in gesonderten Abschnitten beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden unter Verwendung des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) codiert und in Tabellen und Listen unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und des bevorzugten Begriffs (PT) erhoben. Analysen von unerwünschten Ereignissen wurden für behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) durchgeführt, definiert als Ereignisse die mit Beginn nach Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Studie auftraten oder als Ereignisse, die zu Studienbeginn auftraten, sich jedoch in ihrer Intensität verschlechterten.

In diesem Dossier werden folgende unerwünschte Ereignisse präsentiert:

- Unerwünschte Ereignisse zum Ende Phase 1 und Phase 2, die mit der Behandlung einhergehen
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte wurden in der eingeschlossenen Studie beschrieben (Tabelle 4-2). Weitere in den Studien berichtete, aber hier nicht aufgeführte Endpunkte werden als nicht patientenrelevant im Anwendungsgebiet erachtet und werden folglich nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Allgemeine Beschreibung der Analysen

Analyse dichotomer Endpunkte

Der Therapieeffekt wurde anhand des Relativen Risikos (RR), des Odds Ratios (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR), dem 95% KI und den entsprechenden p-Werten dargestellt.

Für dichotome Zielvariablen wurde die absolute Anzahl und der %-Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. OR und ARR wurden unter Verwendung eines Modells mit der Anweisung PROC FREQ berechnet.

OR, 95% KI und p-Wert wurden durch eine PROC LOGISTIC erhalten. Der Vergleich zwischen beiden Behandlungen (p-Wert) wird durch den Wald Chi²-Test durchgeführt.

Hinsichtlich der Interpretation des Relativen Risikos und des Odds Ratios korrespondierte ein RR bzw. OR < 1 mit einem positiven Effekt von Sucroferric Oxyhydroxide. Lag das 95% KI unterhalb von 1, so lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide vor. Dementsprechend resultierte ein negativer Effekt von Sucroferric Oxyhydroxide in einem RR bzw. OR > 1. Enthielt das 95% KI des RR bzw. OR die 1, so lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Die absolute Risikoreduktion gab die absolute Differenz der Ereignisraten der Vergleichsgruppen an.

Die Ergebnisse der dichotomen Endpunkte der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe wurden jeweils der Kalziumacetat-Gruppe gegenübergestellt:

- Anteil Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie bis Ende Phase 2
- Unerwünschte Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34).
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34).

Eine vergleichende Darstellung erfolgte für die folgenden Endpunkte der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe:

- Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2
- Anteil Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie bis Ende Phase 2
- Unerwünschte Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34).
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34).

Subgruppenanalyse (dichotome Endpunkte)

Für die Subgruppenanalysen wurden die gleichen Analysemethoden wie in der Gesamtanalyse angewandt, es wurden aber jeweils nur die Daten der entsprechenden Subgruppe eingesetzt für

- Alter bei Randomisierung
- Region
- Geschlecht
- Dialyse

Interaktionstests (dichotome Endpunkte)

Der p-Wert der Interaktion Subgruppe*Behandlung wurde für das Effektmaße RR unter Verwendung des Breslow-Day Test berechnet.

Für die folgenden 3 Untergruppen werden nur beschreibende Analysen bereitgestellt:

- Vorgeschriebene Formulierung
- Serumphosphat zu Studienbeginn gemäß dem altersbedingten Normalbereich
- Altersgruppe bei Randomisierung*Serumphosphat zu Studienbeginn gemäß dem altersbedingten Normalbereich

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für die kontinuierlichen Zielgrößen wurde die Veränderung der Phosphatspiegel gegenüber den Ausgangswerten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe unter Verwendung eines linearen Mixed-Modells mit Behandlung, Basisserumphosphat, Alter (in Kategorien) bei Randomisierung, Region und Geschlecht als festen Effekten analysiert. Zusammenfassende Statistiken mit der Schätzung der adjustierten mittleren Änderung gegenüber den Ausgangswerten und seinem 95% -KI sowie dem entsprechenden p-Wert aus dem t-Test werden ebenfalls dargestellt.

Die Ergebnisse des kontinuierlichen Endpunktes „Serumphosphatspiegel“ wurden separat für die Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe dargestellt:

Subgruppenanalyse (kontinuierliche Endpunkte)

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird auf der FAS-Population für die folgenden Subgruppen wiederholt:

- Alter bei Randomisierung
- Region
- Geschlecht
- Dialyse

Interaktionstests (kontinuierliche Endpunkte)

Der p-Wert für den Interaktionstest zur Bestimmung der Interaktion Subgruppe*Behandlung basiert auf einem linearen Mixed Model mit Behandlung, Phosphatspiegel bei den Ausgangswerten, Alter zur Zeit der Randomisierung, Geschlecht und Dialysestatus als fester Effekt.

Probanden mit mindestens 1 Episode anhaltender Hyperkalzämie (definiert als Gesamtkalziumwert > obere Sicherheitsgrenze, bestätigt durch Wiederholungsprobe 1 Woche später) nach Beginn der Behandlung. Dieser Endpunkt wurde bereits für die CSR abgeleitet.

- Diese Analyse wird für die Safety Population durchgeführt und umfasst den gesamten Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassung

Die genannten Endpunkte zur krankheitsbedingten Morbidität (Änderung Phosphat- und Kalziumspiegel) bewerten die Veränderung des Gesundheitszustandes und werden als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Die genannten unerwünschten Ereignisse (UEs) und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bewerten die Sicherheit und Verträglichkeit der Arzneimittel in der Therapie und werden als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Alle für diese Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte sind folglich patientenrelevante Zielgrößen und liefern ein umfassendes Bild des Gesundheitszustands des Patienten unter einer Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxide, einschließlich der Behandlungsverträglichkeit.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen wurden für die folgenden beiden Endpunkte durchgeführt:

- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (präspezifiziert)
- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe (post-hoc)

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (präspezifiziert)“:

Gemäß dem Studienprotokoll wurden in der Studie PA-CL-PED-01 folgende Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt:

6. Wiederholung der Hauptanalyse in der Per-Protocol-Population (PPS).

7. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population ausschließlich basierend auf den Messwerten des Zentrallabors (ohne Imputieren der lokalen Messwerte wie in der Operationalisierung des Endpunkts beschrieben wurde).

Außerdem wurden auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse folgende post-hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

8. Analyse der Veränderung der Serumphosphatspiegel in der FAS-Population und in der Per-Protokoll-Population (PPS) basierend auf einem gepaarten t-Test (engl. paired t-test).
9. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.
10. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, aber unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen durch die OBSMARGINS-Option von PROC MIXED, SAS.

Sensitivitätsanalysen für den sekundären Endpunkt „Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe“.

Gemäß dem Studienprotokoll wurden in der Studie PA-CL-PED-01 die folgende Sensitivitätsanalysen des sekundären Endpunkts „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ durchgeführt:

4. Wiederholung der Hauptanalyse in der Per-Protocol-Population (PPS).

Außerdem wurde auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse die folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

5. Analyse der Veränderung der Serumphosphatspiegel in der FAS-Population basierend auf einem gepaarten t-Test (engl. paired t-test)
6. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die für den primären Endpunkt durchgeführten Sensitivitätsanalysen „ohne Imputieren der lokalen Messwerte“ (Nr. 2) und die Sensitivitätsanalyse basierend auf „OBSMARGINS-Option von PROC MIXED“ (Nr. 5) wurden für den sekundären Endpunkt nicht wiederholt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.8).

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 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. 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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten und sollen die Frage klären, ob für eine Teilpopulation ein unterschiedlich zu bewertender Zusatznutzen vorliegt. Ergebnisse von Subgruppenanalysen dürfen hierbei analog zum Vorgehen in der Analyse der Gesamtpopulation bei zu großer Heterogenität der einzelnen Studien nicht meta-analytisch zusammengefasst werden [3].

Für die in diesem Dossier bewerteten 6 Endpunkte wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Die vier aufgeführten Subgruppen wurden analysiert. Eine zusammenfassende Statistik mit 95% KI für die mittlere Änderung der Kalziumacetat-Gruppe wird wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Sucroferric Oxyhydroxide) bereitgestellt, unter Verwendung des gleichen linearen gemischten Modells (mit Alter in der Kategorie). SAS-Code wird für jede Kategorie jeder Untergruppe verwendet.
 - Alter bei Randomisierung
 - Geschlecht
 - Region
 - Dialyse

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ 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.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.1.5)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1.6)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.1.7)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PA-CL-PED-01	Ja	Ja (Vifor, Inc)	abgebrochen ^a (in Frankreich abgeschlossen)	34 Wochen Phase 1: 10 Wochen Phase 2: 24 Wochen	Kinder- und Jugendliche Patienten: Intervention Gruppe: Velphoro® (PA21), Kautabletten 500 mg und 250 mg Eisen Velphoro® (PA21), Pulver zur oralen Suspension 500 mg, 250 mg und 125 mg Eisen Kontrollgruppe: Kalziumacetat (Phoslyra®) - Orale Lösung: 667 mg Calciumacetat pro 5 mL
PA-CL-03A	Ja	Ja (Vifor Inc.)	abgeschlossen	6 Wochen	Erwachsene Patienten: Intervention Gruppe 1: PA21 (Zyphorel™) 1,25 g/Tag Intervention Gruppe 2: PA21 5,0 g/Tag Intervention Gruppe 3: PA21 7,5 g/Tag Intervention Gruppe 4: PA21 10,0 g/Tag Intervention Gruppe 5: PA21 12,5 g/Tag Kontrollgruppe: Sevelamer (HCL) (Renagel) 4,8 g/Tag

PA-CL-05A (Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B)	Ja	Ja (Vifor Inc.)	abgeschlossen	27 Wochen (Phase 1: 24 Wochen; Phase 2: 3 Wochen)	Erwachsene Patienten: Intervention: PA21 5,0 -15 g/Tag (individuell titriert) Kontrollgruppe Phase 1: Sevelamerkarbonat (Renvela) 2,4 -14,4 g/Tag (individuell titriert) Kontrollgruppe Phase 2: PA21 1,25 g/Tag
PA-CL-05B (Teil 2 der Studie PA-CL-05A/05B)	Ja	Ja (Vifor Inc.)	abgeschlossen	27 Wochen (PA-CL-05A) + 28 Wochen (PA-CL-05B)	Erwachsene Patienten: Intervention: PA21 5,0 -15 g/Tag (individuell titriert, Dosis wie W24) Kontrollgruppe Phase 1 & Verlängerung PA-CL-05B: Sevelamerkarbonat (Renvela) 2,4 -14,4 g/Tag (individuell titriert, Dosis wie W24)
PA 1201	Ja	Nein (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.)	abgeschlossen	6 Wochen	Erwachsene Patienten: Intervention Gruppe 1: PA21 3,75 g/Tag Intervention Gruppe 2: PA21 7,5 g/Tag Intervention Gruppe 3: PA21 11,25 g/Tag Intervention Gruppe 4: PA21 15 g/Tag Kontrollgruppe: Placebo
<p>^a Nach Gesprächen mit der FDA und der EMA über Rekrutierungsschwierigkeiten und -anforderungen für das pädiatrische Entwicklungsprogramm Sucroferric Oxyhydroxide stoppte der Sponsor die Rekrutierung am 19. November 2018 vorübergehend, da die von der EMA PDCO geforderte Mindestzahl der für die Studie randomisierten Probanden erreicht worden war; das vorläufige Feedback der FDA deutete ebenfalls darauf hin, dass die Studie mit der gegenwärtigen Anzahl randomisierter Probanden abgeschlossen werden könnte. Am 6. März 2019 stimmte die FDA auf der Grundlage der Daten und der Begründung des Sponsors zu, die Mindestzahl der erforderlichen pädiatrischen Patienten zu ändern, insbesondere, dass eine Mindestzahl von Probanden, die weniger als 2 Jahre alt sind, nicht erforderlich ist, um die Bedingungen des schriftlichen Antrags (schriftlicher Antrag Nr. 1 der FDA vom 6. März 2019) zu erfüllen, und dass insgesamt mindestens 30 pädiatrische Probanden in Phase 2 der Studie behandelt werden müssen. Nach den Vereinbarungen mit der EMA und der FDA beendete der Sponsor die Studie am 11. März 2019 [32].</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 bilden den Stand vom 02.12.2020 ab. Aufgeführt sind alle randomisierten, kontrollierten Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des für dieses Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und in Modul 5 (Abschnitt 5.3.5) aufgeführt sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PA-CL-03A, Phase II	Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten
PA-CL-05A, Phase III (Teil 1)	Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten
PA-CL-05B, Phase III (Teil 2)	Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten
PA 1201	Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

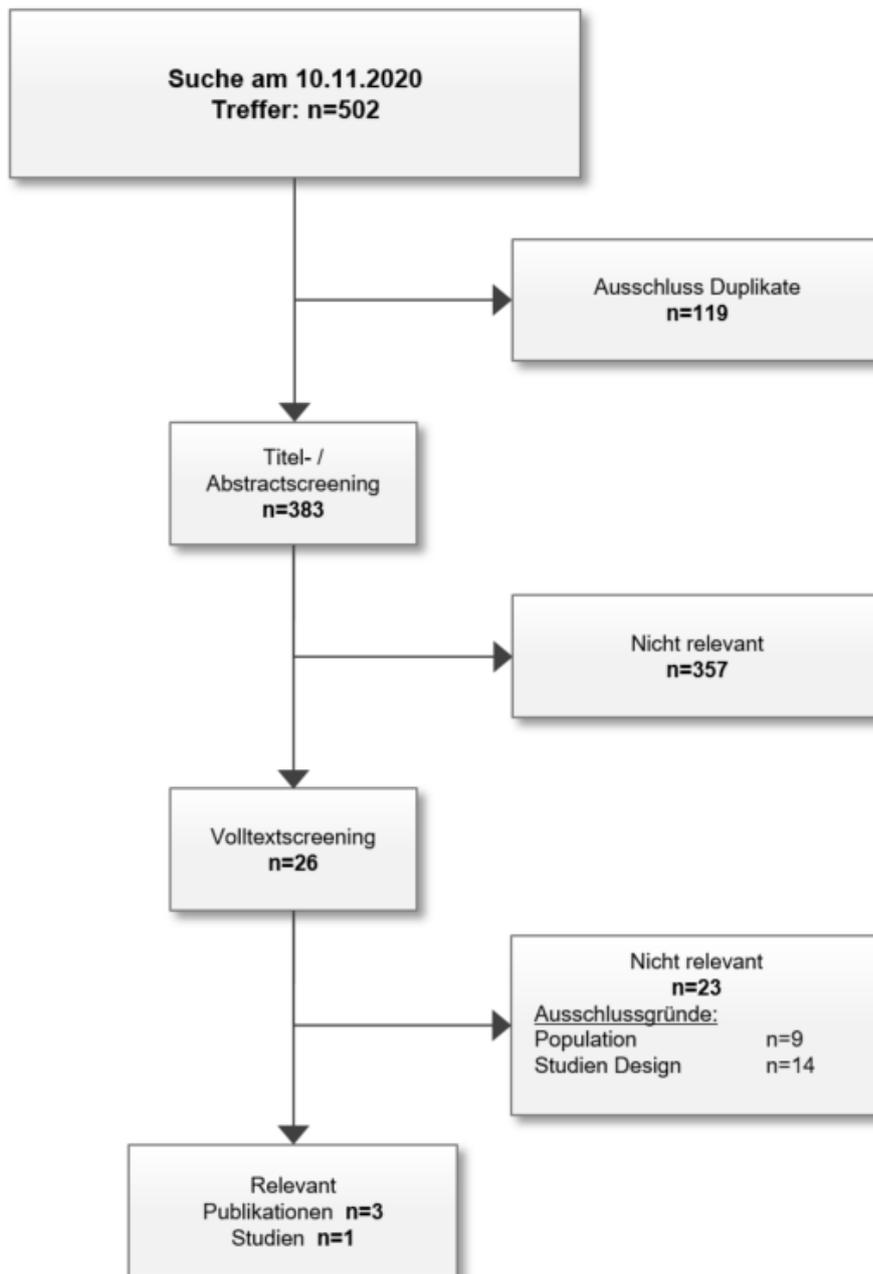


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Suche auf der OVID-Plattform in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) nach Publikationen zu Studien des zu bewertenden Arzneimittels wurde am 10. November 2020 durchgeführt.

Insgesamt wurden 502 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 119 Dubletten verblieben 383 Treffer zur weiteren Selektion anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im ersten

Schritt wurden die Titel und sofern vorhanden Abstracts auf Relevanz überprüft und 357 wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Die 26 verbliebenen Treffer wurden im Volltext gesichtet.

Nach dem Volltextscreening entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden drei Publikationen eingeschlossen: Greenbaum, 2020 [31], NCT Eintrag (aus Cochrane CENTRAL) [33], EudraCT Eintrag [34]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studie 1	NCT02688764 Studienregistereintrag [33] Studienprotokoll [35] Statistischer Analyseplan [36] Studienergebnisübersicht[37] EudraCT 2015-004155-43 Studienregistereintrag [34] Studienergebnisbericht [38] WHO ICTRP EudraCT [39] NCT [40] PharmNet.Bund/AMIce [41]	Ja (PA-CL-PED-01)	Ja [42] In Cochrane Central Register of Controlled Trials wurden auch Verweise auf die folgenden Registereinträge identifiziert: NCT[33] EudraCT [34]	abgebrochen (Frankreich: abgeschlossen) ^b

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Nach Gesprächen mit der FDA und der EMA über Rekrutierungsschwierigkeiten und -anforderungen für das pädiatrische Entwicklungsprogramm Sucroferric Oxyhydroxide stoppte der Sponsor die Rekrutierung am 19. November 2018 vorübergehend, da die von der EMA PDCO geforderte Mindestzahl der für die Studie randomisierten Probanden erreicht worden war; das vorläufige Feedback der FDA deutete ebenfalls darauf hin, dass die Studie mit der gegenwärtigen Anzahl randomisierter Probanden abgeschlossen werden könnte. Am 6. März 2019 stimmte die FDA auf der Grundlage der Daten und der Begründung des Sponsors zu, die Mindestzahl der erforderlichen pädiatrischen Patienten zu ändern, insbesondere, dass eine Mindestzahl von Probanden, die weniger als 2 Jahre alt sind, nicht erforderlich ist, um die Bedingungen des schriftlichen Antrags (schriftlicher Antrag Nr. 1 der FDA vom 6. März 2019) zu erfüllen, und dass insgesamt mindestens 30 pädiatrische Probanden in Phase 2 der Studie behandelt werden müssen. Nach den Vereinbarungen mit der EMA und der FDA beendete der Sponsor die Studie am 11. März 2019.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert 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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante Studie/Quelle identifiziert Stand 6.12.2020				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Durch die Sichtung der Internet-Seite des G-BA wurde ein Nutzendossier zu Velphoro 2014/5 identifiziert[43]. Die dort fokussierte Population sind jedoch Erwachsene. Die Studie mit pädiatrischer Population PA-CL-PED-01 wird als Studie im Planungsstadium einmal erwähnt. Insgesamt wurden auf der Internet-Seite des G-BA zu der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie PA-CL-PED-01 keine ergänzenden Informationen gefunden.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PA-CL-PED-01	ja	ja	nein	ja [2]	ja [33]	ja [42]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PA-CL-PED-01	Open-label, Randomisiert, Aktiv-kontrolliert, Parallelgruppe, Multicenter	Pädiatrische und jugendliche CKD-Patienten mit Hyperphosphatämie	Sucroferric Oxyhydroxide (n=66) Kalziumacetat (n=19)	Dauer der Behandlung: Phase 1: bis zu 10 Wochen; Phase 2: 24 Wochen (insgesamt bis zu 34 Wochen).	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen, Litauen, Rumänien), USA, Russland 05/2016 – 02/2019	<p><u>Primäres Ziel</u></p> <p>- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe</p> <p><u>Sekundäre Ziele</u></p> <p>- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe</p> <p>- Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe</p> <p>- Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie</p>

	<ul style="list-style-type: none">- Nebenwirkungsprofil- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.
--	--

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

Studie	Sucroferric Oxyhydroxide Velphoro®	Kalziumacetat Phoslyra®	Behandlungscharakteristika
PA-CL-PED-01	PA21-Pulver zur oralen Suspension (125 mg Eisen) PA21-Pulver zur oralen Suspension (250 mg Eisen) PA21-Pulver zur oralen Suspension (500 mg Eisen) PA21 Kautabletten (250 mg Eisen) PA21 Kautabletten (500 mg Eisen)	Orale Lösung: 667 mg Calciumacetat pro 5 mL.	Die Studie bestand aus einer Screening-Periode von bis zu 4 Wochen, einer Auswaschungsperiode von bis zu 3 Wochen für Probanden, die zuvor Phosphatbinder (PBs) eingenommen hatten, einer Dosis-Titrationsperiode von bis zu 10 Wochen (Phase 1) und einer 24-wöchigen Sicherheitsverlängerung (Phase 2); die Probanden sollten 14 Tage nach ihrem letzten Studienbesuch nachbeobachtet werden. Somit betrug die erwartete Dauer der Probandenteilnahme maximal 43 Wochen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sucroferric Oxyhydroxide Velphoro®	Kalziumacetat Phoslyra®	Total
Alter (Jahre)			
N (davon fehlend)	65 (0)	15 (0)	80 (0)
Mittelwert (SD)	12,1 (4,10)	12,3 (3,96)	12,2 (4,05)
Median	13,0	14,0	13,5
Q1, Q3	9,0, 15,0	10,0, 15,0	9,0, 15,0
Min, Max	2 / 18	4 / 17	2 / 18
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Randomisierung – n (%)			
0 - 2	0	0	0
0 - 1	0	0	0
1 - 2	0	0	0
2 - 6	6 (9,2%)	1 (6,7%)	7 (8,8%)
6 - 12	17 (26,2%)	4 (26,7%)	21 (26,3%)
12 - < 18	42 (64,6%)	10 (66,7%)	52 (65,0%)
Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung – n (%)			
Neugeborene (0-27 Tage)	0	0	0
Kleinkinder (28 Tage-23 Monate)	0	0	0
Kinder (2-11 Jahre)	23 (35,4%)	5 (33,3%)	28 (35,0%)

	Sucroferric Oxyhydroxide Velphoro®	Kalziumacetat Phoslyra®	Total
Heranwachsende (12-17 Jahre)	41 (63,1%)	10 (66,7%)	51 (63,8%)
Erwachsene (18-64 Jahre)	1 (1,5%)	0	1 (1,3%)
Geschlecht – n (%)			
N (fehlend)	65 (0)	15 (0)	80 (0)
Männlich	31 (47,7%)	5 (33,3%)	36 (45,0%)
Weiblich	34 (52,3%)	10 (66,7%)	44 (55,0%)
Abstammung – n (%)			
N (fehlend)	60 (5)	15 (0)	75 (5)
Kaukasier	43 (71,7%)	11 (73,3%)	54 (72,0%)
Afroamerikaner	9 (15,0%)	2 (13,3%)	11 (14,7%)
Andere	6 (10,0%)	1 (6,7%)	7 (9,3%)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifik- Insulaner	1 (1,7%)	1 (6,7%)	2 (2,7%)
Amerikanische Indianer oder Alaska-Ureinwohner	(1,7%)	0	1 (1,3%)
Asiatisch	0	0	0
Ethnizität – n (%)			
N (fehlend)	65 (0)	15 (0)	80 (0)
Keine Hispanoamerikaner oder Latinos	46 (70,8%)	12 (80,0%)	58 (72,5%)
Hispanoamerikaner oder Latino	19 (29,2%)	3 (20,0%)	22 (27,5%)
Nicht berichtet	0	0	0
Unbekannt	0	0	0
Region – n (%)			
USA	38 (58,5%)	11 (73,3%)	49 (61,3%)
Nicht USA	27 (41,5%)	4 (26,7%)	31 (38,8%)
Ausgangswerte Größe (cm)			
Alter ≥ 2 bis < 6 Jahre			
N (fehlend)	6 (0)	1 (0)	7 (0)
Mittelwert (SD)	93,7 (11,33)	92,8	93,6 (10,35)
Median	95,2	92,8	92,8
Q1, Q3	82,0, 102,3	92,8, 92,8	82,0, 102,3
Min, Max	81 / 107	93 / 93	81 / 107
Ausgangswerte Größe (cm)			

	Sucroferric Oxyhydroxide Velphoro®	Kalziumacetat Phoslyra®	Total
Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre			
N (fehlend)	17 (0)	4 (0)	21 (0)
Mittelwert (SD)	125,2 (15,20)	114,6 (12,59)	123,2 (15,06)
Median	120,0	118,8	120,0
Q1, Q3	116,0, 132,0	105,7, 123,5	114,5, 129,5
Min, Max	105 / 154	97 / 124	97 / 154
Ausgangswerte Größe (cm)			
Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre			
N (fehlend)	42 (0)	10 (0)	52 (0)
Mittelwert (SD)	156,2 (12,22)	152,9 (17,29)	155,6 (13,21)
Median	153,9	158,0	154,0
Q1, Q3	148,0, 165,0	151,0, 167,0	148,5, 165,8
Min, Max	131 / 184	121 / 169	121 / 184
Ausgangswerte Gewicht (kg)			
Alter ≥ 2 bis < 6 Jahre			
N (fehlend)	6 (0)	1 (0)	7 (0)
Mittelwert (SD)	13,92 (3,112)	15,40	14,13 (2,896)
Median	14,50	15,40	15,40
Q1, Q3	11,60, 16,70	15,40, 15,40	11,60, 16,70
Min, Max	9,2 / 17,0	15,4 / 15,4	9,2 / 17,0
Ausgangswerte Gewicht (kg)			
Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre			
N (fehlend)	17 (0)	4 (0)	21 (0)
Mittelwert (SD)	29,22 (15,21)	20,08 (3,7)	27,48 (14,17)
Median	24,10	21,60	22,60
Q1, Q3	20,40 / 35,80	18,05 / 22,10	20,40 / 27,00
Min, Max	17,8 / 81,5	14,5 / 22,6	14,5 / 81,5
Ausgangswerte Gewicht (kg)			
Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre			
N (fehlend)	42 (0)	10 (0)	52 (0)
Mittelwert (SD)	51,26 (12,26)	46,47 (17,09)	50,34 (13,27)
Median	50,85	43,35	49,40
Q1, Q3	43,80 / 58,90	33,90 / 51,70	43,10 / 58,35
Min, Max	26,5 / 95,0	26,1 / 78,7	26,1 / 95,0
Ausgangswerte Body Mass Index (kg/m²)			

	Sucroferric Oxyhydroxide Velphoro®	Kalziumacetat Phoslyra®	Total
Alter ≥ 2 bis < 6 Jahre			
N (fehlend)	6 (0)	1 (0)	7 (0)
Mittelwert (SD)	15,750 (1,535)	17,88	16,054 (1,616)
Median	15,77	17,88	16,24
Q1, Q3	14,59, 16,79	17,88, 17,88	14,59, 17,88
Min, Max	13,68 / 17,90	17,88 / 17,88	13,68 / 17,90
Ausgangswerte Body Mass Index (kg/m²) Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre			
N (fehlend)	17 (0)	4 (0)	21 (0)
Mittelwert (SD)	17,83 (4,82)	15,24 (1,02)	17,34 (4,45)
Median	16,30	15,21	16,13
Q1, Q3	15,55, 18,34	14,50, 15,98	15,47, 17,02
Min, Max	14,03 / 34,23	14,05 / 16,48	14,03 / 34,23
Ausgangswerte Body Mass Index (kg/m²) Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre			
N (fehlend)	42 (0)	10 (0)	52 (0)
Mittelwert (SD)	20,98 (4,34)	19,67 (5,49)	20,720 (4,55)
Median	20,49	17,72	20,33
Q1, Q3	17,89, 23,41	16,350, 22,150	17,585, 23,29
Min, Max	12,78 / 33,59	12,46 / 30,06	12,46 / 33,59

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Charakterisierung der Studie

PA-CL-PED-01 ist eine multizentrische, randomisierte, prospektive, open-label, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide (n=66) und Kalziumacetat (n=19) zur Reduzierung des Serumphosphatpiegels bei Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD zu untersuchen.

Es war geplant, in die Studie PA-CL-PED-01 ca. 130 Patienten einzuschließen, wobei 100 Patienten in die Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 30 Patienten in die Kalziumacetat-Gruppe randomisiert werden sollten. Die Studie zielte auch darauf ab, eine Mindestanzahl von Probanden in bestimmten Altersgruppen zu randomisieren.

Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum von bis zu 4 Wochen, einem Auswaschzeitraum von bis zu 3 Wochen für Probanden, die zuvor Phosphatbinder (PBs) eingenommen hatten, einem Dosistitrationszeitraum von bis zu 10 Wochen (Phase 1) und einem 24-wöchigen Zeitraum Sicherheitsverlängerung (Phase 2); Die Probanden sollten 14 Tage nach ihrem letzten Studienbesuch nachuntersucht werden. Die erwartete Dauer der Studienteilnahme betrug somit maximal 43 Wochen. Ein schematisches Diagramm des Studiendesigns ist unten dargestellt (Abbildung 4-2).



Abbildung 4-2: Darstellung des Studiendesigns

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide bei der Veränderung des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD am Ende von Phase 1.

Die sekundären Ziele der Studie waren die Beurteilung

- der Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide bei der Erhaltung des Serumphosphat-mindernden Effektes bei Kindern und Jugendlichen mit CKD am Ende von Phase 2 - Erhaltung/ Sicherheitsnachweis in Woche 11 bis 34.
- der Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide bei Kindern und Jugendlichen mit CKD
- der Wirksamkeit von Kalziumacetat zur Reduzierung und Erhaltung des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen Patienten mit CKD am Ende von Phase 1 (Titration; Woche 1 bis 10) und Phase 2 (Erhaltung/Sicherheitsnachweis; Woche 11 bis 34)
- Bewertung der Sicherheit von Kalziumacetat bei Kindern und Jugendlichen mit CKD

Nach Randomisierung erhielten die Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide eine altersabhängige Startdosis (Tabelle 4-17) und eine dem Alter entsprechende Darreichungsform (< 6 Jahre – Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme; ≥ 6 Jahre – Kautabletten).

Infolge Nicht-Erreichens der geplanten Populationsgröße wurde die PA-CL-PED-01 vorzeitig beendet [32].

Studienpopulationen

Die Studienpopulation in PA-CL-PED-01 setzte sich folgendermaßen zusammen:

Full Analysis Set (FAS) -Population:

Alle Probanden, die in Stadium 1 randomisiert und behandelt wurden, mindestens eine Dosis der Behandlung erhielten und mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunkts (Serumphosphatspiegel) nach Studienbeginn hatten. Die FAS-Population wird nach randomisierter Behandlung analysiert. Diese Population wird auf Protokollabweichungen, demografische Merkmale und Ausgangswert-Charakteristika, Krankengeschichte und Wirksamkeitsendpunkte analysiert.

Per Protocol Set (PPS) -Population:

Alle Probanden in der FAS-Population, die keine statistischen, schwerwiegenden Protokollverletzungen hatten. Diese Population wird auf die demografischen und

Ausgangswert-Charakteristika, die Krankengeschichte sowie auf die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte analysiert.

Safety-Population:

Alle Probanden, die mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen haben. Die Safety-Population wird entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert.

Safety-Population im Stadium 2:

Alle Probanden, die im Stadium 2 mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

Wahl des Komparators

Als Vergleichsintervention wurde Kalziumacetat (Phoslyra®) genutzt oder wenn es der Studienarzt für notwendig hielt, andere vorher genutzte Phosphatbinder (z. B. Sevelamer oder andere kalziumhaltige Phosphatbinder). Es war dem Studienarzt freigestellt zu Beginn der Studie einen anderen Komparator (z. B. Sevelamercarbonat) als Kalziumacetat zu wählen, wenn dies nach seiner ärztlichen Maßgabe erforderlich war.

Dosierung

a. Sucroferric Oxyhydroxide

Die Patienten erhielten eine ihrem Alter entsprechende Darreichungsform. Kinder unter 6 Jahren wurde ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme zur Verfügung gestellt und Kinder über 9 Jahren bekamen Kautabletten. Patienten zwischen 6–9 Jahren wurde empfohlen das Pulver zu Herstellung einer Suspension zu nutzen, wenn es das Dosierungsregime zuließ. Patienten konnten, wenn notwendig, zwischen den Darreichungsformen wechseln, behielten aber die gleiche Dosierung bei.

Zu Beginn der Phase 1 wurde eine altersentsprechende Startdosis berechnet. Diese basiert auf der empfohlenen maximalen orale und/oder enterale Phosphoreinnahme sowie dem Serumphosphatzielwert. Altersabhängige Startdosen sind in Tabelle 4-17 abgebildet.

Tabelle 4-17: Altersabhängige Tages-Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxide

Altersgruppe	PA21 (mg Eisen/Tag)
0 bis 1 Jahr	125
1 bis 6 Jahre	500
6 bis 9 Jahre	750
9 bis 18 Jahre	1.250

Anschließend konnte die Dosis ab- oder auftitriert werden, um die altersspezifischen Zielwerte für Serumphosphat Spiegel (Tabelle 4-18) und somit auch eine Wirksamkeit zu erreichen. Voraussetzung für eine Änderung war eine gleichbleibende Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen. Außerdem konnte die Dosis aufgrund von Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen durch den Studienarzt angepasst werden.

Tabelle 4-18: Altersabhängige Zielwerte Serumphosphat

Altersgruppe	mmol/L	mg/dL
0 bis 1 Jahr	1,62-2,52	5-7,8
1 bis 6 Jahre	1,45-2,1	4,5-6,5
6 bis 9 Jahre	1,16-1,87	3,6-5,8
9 bis 18 Jahre	0,74-1,45	2,3-4,5

Ab Woche 4 konnten Patienten, die ihren altersspezifischen Serumphosphat Spiegel erreicht hatten, in Phase 2 übergehen. Patienten, welche den Zielwert nicht erreichten, wurden nach Woche 10 in Phase 2 überführt. In Phase 2 (Erhaltungsphase/ Sicherheitsnachweis, Woche 11-34) konnten Patienten ihre Dosis aus Phase 1 weiterführen. Anpassungen der Dosis aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsgründen konnten entsprechend den Vorgaben aus Phase 1 gemacht werden.

b. Kalziumacetat

In der Phase I betrug die Startdosis 0,45 mL/kg/täglich Kalziumacetat oder äquivalente Dosis des früheren PB (kalziumhaltig oder Sevelamer), wenn es der Studienarzt für angemessen hielt. Die Startdosis Kalziumacetat konnte geteilt werden, z.B. zu 3 Mahlzeiten am Tag mit 0,15 mL/kg pro Mahlzeit.

Tabelle 4-19: Startdosierung und Dosierungsregime Kalziumacetat

Erstdosis	Dosisveränderung	Maximale Dosis (bis 35 kg)	Maximale Dosis (ab 35 kg)
0,45 mL/kg/Tag	0,1-0,2 mL/kg/Tag	1,25 mL/kg/Tag	44 mL/Tag

Anschließend konnte die Dosis ab- oder auftitriert werden, um die altersspezifischen Zielwerte für Serumphosphat, wie in Tabelle 4-18 abgebildet, zu erreichen. Voraussetzung dafür war eine gleichbleibende Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen. Außerdem konnte die Dosis aufgrund von Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen durch den Studienarzt

angepasst werden. Zur Bestimmung der maximalen Dosis von Kalziumacetat musste zusätzlich die maximale Aufnahme von Kalzium pro Tag berücksichtigt werden (Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Kalzium-abhängige maximale Dosis Kalziumacetat

Körpergewicht (kg)	Kalziumacetat Maximaldosis (mL/Tag)	Propylen Glycol (mg/kg/Tag) ¹	Elementares Kalzium (mg/Tag) ²
5	6	24	202,6
10	12,5	25	422
15	18,5	25	624,6
20	25	25	845
25	31	25	1.046,6
30	37,5	25	1.267
35	43,5	25	1.468,6
40	44	22	1.487,2
45	44	19,6	1.487,2
50	44	17,6	1.487,2
60	44	14,7	1.487,2
70	44	12,6	1.487,2
1) Akzeptierbare tägliche Aufnahme von Propylenglykol: 25 mg/kg/Tag			
2) Grenze der täglichen Aufnahme: 1.500 mg/Tag			

Ab Woche 4 konnten Patienten, die ihren altersspezifischen Serumphosphat Zielwert erreicht hatten, in Phase 2 übergehen. Patienten, welche den Zielwert nicht erreichten, wurden nach Woche 10 in Phase 2 überführt.

In der Phase 2 konnten die Patienten ihre Dosis aus Phase 1 weiterführen, Anpassungen der Dosis aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsgründen konnten entsprechend den Vorgaben aus Phase 1 gemacht werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie PA-CL-PED-01 war eine multinationale Studie und wurde an 41 Zentren in den USA und Europa durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der PA-CL-PED-01-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird durch folgende Tatsachen gestützt:

Obwohl in der PA-CL-PED-01 Studie die meisten Studienzentren in den USA lagen, war die Patientendisposition zwischen den Ländern grundsätzlich ähnlich, sodass es keinen Grund zur Annahme gibt, dass sich das klinische Profil von Sucroferric Oxyhydroxide bei deutschen Patienten unterscheidet. Zudem war ein Großteil der Studienpopulation Kaukasier (72%). Infolgedessen können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die allgemeine medizinische Praxis für die Behandlung von Patienten mit CKD und Hyperphosphatämie ist in den USA und Europa, im speziellen Deutschland, vergleichbar [44, 45]. Der Diagnosestellung, Klassifizierung sowie den Behandlungsoptionen der CKD und der Hyperphosphatämie liegen die standardisierten und international anerkannten *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO)- und *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)-Leitlinien zu Grunde [9, 46], die in den USA und auch in Europa gleichwohl Anwendung finden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Diagnose, die Klassifizierung der Erkrankungen der zugrundeliegenden CKD sowie der Hyperphosphatämie in der untersuchten Studienpopulation mit denen der europäischen Zielpopulation übereinstimmen. Die Tatsache, dass Unterschiede in der Leitlinienbehandlung zwischen den Ländern, in denen die PA-CL-PED-01-Studie durchgeführt wurde, existieren, weist nicht darauf hin, dass die ermittelten Ergebnisse nicht auf Deutschland übertragen werden können.

Somit kann insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der PA-CL-PED-01-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 1	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
PA-CL-PED-01	ja	nein	nein	nein	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie PA-CL-PED-01 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelt verblindet durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Ein Double-Dummy-Design, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, hätte dazu geführt, dass die sehr jungen Patienten eine unangemessen hohe Anzahl von Dosen erhalten hätten, obwohl diese typischerweise bereits eine große Anzahl von Medikamenten gegen andere Komorbiditäten einnehmen [47]. Es wurde berichtet, dass erwachsene Dialysepatienten eine der höchsten täglichen Medikamentenbelastungen aller chronischen Krankheiten aufweisen, und in einer Studie betrug die mediane tägliche Anzahl an eingenommenen oralen Medikamenten 19 pro Tag [48]. Um die Selektionsverzerrung zu minimieren, wurde ein zentrales globales Randomisierungsverfahren eingesetzt (unter Verwendung der Interactive Response Technology (IRT)).

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

Studie PA-CL-PED-01	Endpunkt	Untersucht in den Studien
Nutzendimension		
Mortalität		
	- ^a	nein ^a
Morbidität		
	<p>Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe</p> <p>Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe</p> <p>Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe</p> <p>Teilnehmer mit Serumphosphorspiegeln innerhalb des altersabhängigen Zielbereichs in jeder Phase: Anzahl und Prozentsatz der Teilnehmer mit Serumphosphorspiegeln unterhalb, innerhalb und oberhalb der altersabhängigen Zielbereiche zu Studienbeginn, am Ende von Stufe 1 und am Ende von Stufe 2. 0 bis < 1 Jahr 1,62-2,52 mmol/L 1 Jahr bis < 6 Jahre 1,45-2,10 mmol/L 6 Jahre bis < 13 Jahre 1,16-1,87 mmol/L 13 Jahre bis < 18 Jahre 0,74-1,45 mmol/L</p> <p>Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie</p>	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	-	nein
Sicherheit		
	Anzahl und Prozentsatz der Teilnehmer mit einem unerwünschten Ereignis	ja
	Anzahl und Prozentsatz der Teilnehmer, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie abbrechen	
<p>a: Die Anzahl der Todesfälle wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> erfasst und ausgewertet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw.

validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.2 Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe – Gesamtpopulation (FAS) – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe

Studie	Operationalisierung
PA-CL-PED-01	Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 (d.h. unter Berücksichtigung des letzten verfügbaren Wertes in Phase 1) in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Der Serumphosphatspiegel wurde in den Wochen 0 (Ausgangswert), 2, 4, 6, 8 und 10 bestimmt. Die Analysen der Serum-Proben wurden im Zentrallabor mittels einer validierten Standardmethode durchgeführt. Bei fehlenden Daten wurden die Änderung gegenüber dem Ausgangswert anhand der Werte vor und nach der Behandlung des örtlichen Labors berechnet. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes zur Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 wird in der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population wird definiert als alle Patienten, die für die Behandlung in Phase 1 randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphatspiegel) nach den Ausgangswerten hatten

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Serumphosphatspiegels von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-PED-01	niedrig	nein	nein	ja	nein ¹	niedrig
¹ Die Ergebnisse des in der Hauptanalyse verwendeten statistischen Modells (Mixed Model) war aufgrund der Ungleichverteilung der Altersgruppen verzerrt und führte lediglich zu statistischen Ergebnissen in einer Subgruppe. In Sensitivitätsanalysen, welche die Ungleichverteilung der Altersgruppen berücksichtigten, konnten statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie PA-CL-PED-01 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelt verblindet durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Ein Double-Dummy-Design, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, hätte dazu geführt, dass die sehr jungen Patienten eine unangemessen hohe Anzahl von Dosen erhalten hätten (s.a. Bewertung des Verzerrungspotentials unter Tabelle 4-21).

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Ungleichverteilung der Altersgruppen wurde in insgesamt 5 Sensitivitätsanalysen umfassend überprüft. Die Sensitivitätsanalysen 4 und 5 bestätigen die Annahme, dass die Ungleichverteilung der Altersgruppen zu verzerrten Ergebnissen geführt haben könnte. In den Sensitivitätsanalysen wurde die Limitation der Hauptanalyse adressiert und es konnte unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden. Darüber hinaus wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-

Gruppe“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-25: Ergebnisse für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe – RCT

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)	Ende von Phase 1	Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)
mmol/L	n	65	65	65
	Mittelwert (SD)	2,08 (0,548)	1,91 (0,643)	-0,17 (0,487)
	Median	2,03	1,79	-0,16
	Q1, Q3	1,68, 2,36	1,47, 2,23	-0,45, 0,12
	Min, Max	1,0, 3,7	1,0, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,120 (0,081)
	95% KI			(-0,282, 0,043)
	p-Wert			0,1456
mg/dL	n	65	65	65
	Mittelwert (SD)	6,45 (1,698)	5,90 (1,990)	-0,54 (1,508)
	Median	6,28	5,54	-0,50
	Q1, Q3	5,20, 7,31	4,55, 6,90	-1,39, 0,37
	Min, Max	3,1, 11,4	3,2, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,371 (0,251)
	95% KI			(-0,874, 0,132)
	p-Wert			0,1456

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 wird in der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population wird definiert als alle Patienten, die für die Behandlung in Phase 1 randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphatspiegel) nach den Ausgangswerten hatten.

In der FAS-Population war die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,1456$) mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,120$ ($0,081$) mmol/L (95% CI: $-0,282$, $0,043$) oder $-0,371$ ($0,251$) mg/dL (95% CI: $-0,874$, $0,132$) statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-25).

In dem verwendeten statistischen Modell wurde die Ungleichverteilung der Altersgruppen nicht adäquat berücksichtigt. Aus diesem Grund lassen sich basierend auf diesem Modell keine statistisch signifikanten Rückschlüsse zur Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der gesamten Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe herstellen. Das statistisch nicht signifikante Ergebnis kann durch die geringen Patientenzahlen in den Altersgruppen 0 bis < 2 ($n = 0$), ≥ 2 bis < 6 Jahre ($n = 6$) und ≥ 6 bis < 12 Jahre ($n = 17$) bedingt erklärt werden. Das statistische Modell kann jedoch für eine Analyse einzelner Altersgruppen (≥ 2 bis < 6 Jahre; ≥ 6 bis < 12 Jahre; ≥ 12 bis < 18 Jahre) herangezogen werden. Diese werden in den Subgruppenanalysen näher erläutert (siehe Kapitel 4.3.1.3.8).

Sensitivitätsanalyse 1:

In Sensitivitätsanalyse 1 wurde die Veränderung der Serumphosphatspiegel in der Per-Protokoll-Population (PPS) der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe, basierend auf dem gleichen statistischen Modell (Mixed Model) wie in der Hauptanalyse, evaluiert.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)	Ende von Phase 1	Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
Population: PPS-Population				
Sensitivitätsanalyse 1				
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	42	42	42
	Mittelwert (SD)	2,04 (0,518)	1,83 (0,680)	-0,20 (0,541)
	Median	2,00	1,62	-0,13
	Q1, Q3	1,65, 2,29	1,45, 1,97	-0,53, 0,04
	Min, Max	1,0, 3,3	1,1, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,140 (0,125)
	95% KI			(-0,394, 0,114)
	p-Wert			0,2711
mg/dL	n	42	42	42
	Mittelwert (SD)	6,31 (1,605)	5,68 (2,106)	-0,63 (1,675)
	Median	6,19	5,02	-0,40
	Q1, Q3	5,11, 7,09	4,49, 6,10	-1,64, 0,12
	Min, Max	3,1, 10,3	3,5, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,433 (0,388)
	95% KI			(-1,220, 0,353)
	p-Wert			0,2711

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der PPS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,2711$) keine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 beobachtet. Der LS-Mittelwert (SE) lag bei $-0,140$ ($0,125$) mmol/L (95% KI: $-0,394, 0,114$) oder $-0,433$ ($0,388$) mg/dL (95% KI: $-1,220, 0,353$) (siehe Tabelle 4-26). Bei dem statistischen Modell der Sensitivitätsanalyse 1 wurde die Ungleichverteilung der Altersgruppen nicht adäquat berücksichtigt. Aus diesem Grund lassen sich basierend auf diesem Modell keine statistisch signifikanten Rückschlüsse zur Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der gesamten Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe herstellen. Das statistisch nicht signifikante Ergebnis kann durch die geringen Patientenzahlen in den Altersgruppen 0 bis < 2 ($n = 0$), ≥ 2 bis < 6 Jahre ($n = 3$) und ≥ 6 bis < 12 Jahre ($n = 13$) bedingt sein.

Die Ergebnisse der ersten Sensitivitätsanalyse bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalyse 2:

In Sensitivitätsanalyse 2 wurde die Veränderung der Serumphosphatspiegel in der FAS-Population der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe, basierend auf dem gleichen statistischen Modell (Mixed Model) wie in der Hauptanalyse ausschließlich basierend auf den Messwerten des Zentrallabors (ohne Imputieren der lokalen Messwerte wie in der Operationalisierung des Endpunkts beschrieben wurde) evaluiert.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 2

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)	Ende von Phase 1	Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
Population: FAS-Population Sensitivitätsanalyse 2				
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)
mmol/L	n	64	64	64
	Mittelwert (SD)	2,06 (0,514)	1,89 (0,629)	-0,17 (0,489)
	Median	2,02	1,79	-0,16
	Q1, Q3	1,68, 2,36	1,47, 2,22	-0,45, 0,13
	Min, Max	1,0, 3,3	1,0, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,114 (0,082)
	95% KI			(-0,279, 0,051)
	p-Wert			0,1723
mg/dL	n	64	64	64
	Mittelwert (SD)	6,37 (1,592)	5,84 (1,947)	-0,52 (1,513)
	Median	6,24	5,53	-0,48
	Q1, Q3	5,20, 7,29	4,55, 6,86	-1,38, 0,39
	Min, Max	3,1, 10,3	3,2, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,353 (0,255)
	95% KI			(-0,864, 0,158)
	p-Wert			0,1723

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall;
US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (p = 0,1723) keine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 beobachtet. Der LS-Mittelwert (SE) lag bei -0,114 (0,082) mmol/L (95% KI: -0,279, 0,051) oder -0,353 (0,255) mg/dL (95% KI: -0,864, 0,158) (siehe Tabelle 4-27). Bei dem statistischen Modell der Sensitivitätsanalyse 2 wurde die Ungleichverteilung der

Altersgruppen nicht adäquat berücksichtigt. Aus diesem Grund lassen sich basierend auf diesem Modell keine statistisch signifikanten Rückschlüsse zur Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der gesamten Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe herstellen. Das statistisch nicht signifikante Ergebnis kann durch die geringen Patientenzahlen in den Altersgruppen 0 bis < 2 (n = 0), ≥ 2 bis < 6 Jahre (n = 6) und ≥ 6 bis < 12 Jahre (n = 17) bedingt sein.

Die Ergebnisse der zweiten Sensitivitätsanalyse bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalyse 3:

In Sensitivitätsanalyse 3 wurde die Veränderung der Serumphosphat Spiegel in der FAS-Population und in der Per-Protocol-Population (PPS) der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe basierend auf einem gepaarten t-Test (engl. paired t-test) evaluiert.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 3

Studie: PA-CL-PED-01 Sensitivitätsanalyse 3		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	FAS Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	PPS Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	65	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,175 (0,060)	-0,204 (0,083)
	95% KI	(-0,295, -0,054)	(-0,372, -0,035)
	p-Wert ²	0,0052	0,0190
mg/dL	n	65	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,541 (0,187)	-0,631 (0,258)
	95% KI	(-0,915, -0,167)	(-1,153, -0,109)
	p-Wert ²	0,0052	0,0190

¹ Die Ergebnisse werden durch einen gepaarten t-Test ermittelt
² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (p = 0,0052) eine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 beobachtet, mit einem LS-Mittelwert (SE) von -0,175 (0,060) mmol/L (95% KI: -0,295, -0,054) oder -0,541 (0,187) mg/dL (95% KI: -0,915, -0,167).

In der PPS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,0190$) eine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 beobachtet, mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,204 (0,083)$ mmol/L (95% KI: $-0,372, -0,035$) oder $-0,631 (0,258)$ mg/dL (95% KI: $-1,153, -0,109$) (siehe Tabelle 4-28).

Sensitivitätsanalyse 4:

Die in Sensitivitätsanalysen 4 und 5 verwendeten statistischen Modelle stellen die Behandlungsergebnisse für die gesamte Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe statistisch korrekt dar. Die jeweiligen Ergebnisse werden nicht durch das Ungleichgewicht der Altersgruppen beeinflusst. Die Sensitivitätsanalyse 4 wurde ferner nach Alter, nach den Serumphosphatspiegeln zu Studienbeginn entsprechend dem altersbezogenen Normalbereich und nach Region durchgeführt.

In Sensitivitätsanalyse 4 wurde die Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Hauptanalyse verwendeten, aber mit dem Alter als kontinuierlicher statt kategorialer Variable wiederholt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 4

Studie: PA-CL-PED-01 Sensitivitätsanalyse 4		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	FAS Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	PPS Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	65	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,158 (0,060)	-0,178 (0,087)
	95% KI	(-0,278, -0,037)	(-0,355, -0,002)
	p-Wert ²	0,0111	0,0479
mg/dL	n	65	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,488 (0,186)	-0,552 (0,270)
	95% KI	(-0,861, -0,116)	(-1,098, -0,005)
	p-Wert ²	0,0111	0,0479

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) beim Zeitpunkt der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als fixe Effekte enthält.
² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,0111$) eine statistisch signifikante Reduktion der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 beobachtet, mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,158 (0,060)$ mmol/L (95% KI: $-0,278, -0,037$) oder $-0,488 (0,186)$ mg/dL (95% KI: $-0,861, -0,116$) (siehe Tabelle 4-29).

In der PPS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,0479$) eine statistisch signifikante Reduktion der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,178 (0,087)$ mmol/L (95% KI: $-0,355, -0,002$) oder $-0,552 (0,270)$ mg/dL (95% KI: $-1,098, -0,005$) beobachtet (siehe Tabelle 4-29).

Sensitivitätsanalyse 5:

In Sensitivitätsanalyse 5 wurde die Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Hauptanalyse verwendeten, wiederholt. Allerdings wurde in dem statistischen Modell für die Sensitivitätsanalyse 5 die Ungleichverteilung der Altersgruppen, durch die OBSMARGINS-Option von PROC MIXED SAS, berücksichtigt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 5

Studie: PA-CL-PED-01 Sensitivitätsanalyse 5		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	FAS Sucroferric Oxyhydroxide (N = 65)	PPS Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	65	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,175 (0,059)	-0,204 (0,085)
	95% KI	(-0,294, -0,056)	(-0,377, -0,031)
	p-Wert ²	0,0047	0,0222
mg/dL	n	65	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,541 (0,184)	-0,631 (0,264)
	95% KI	(-0,909, -0,173)	(-1,166, -0,096)
	p-Wert ²	0,0047	0,0222

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält. Die Option OBSMARGINS wird verwendet.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,0047$) eine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 1 beobachtet, mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,175$ ($0,059$) mmol/L (95% KI: $-0,294$, $-0,056$) oder $-0,541$ ($0,184$) mg/dL (95% KI: $-0,909$, $-0,173$) (siehe Tabelle 4-30).

In der PPS-Population wurde in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ($p = 0,0222$) eine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,204$ ($0,085$) mmol/L (95% KI: $-0,377$, $-0,031$) oder $-0,631$ ($0,264$) mg/dL (95% KI: $-1,166$, $-0,096$) beobachtet (siehe Tabelle 4-30).

Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen

Die Hauptanalyse des primären Endpunkts „Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ zeigte eine geringere Reduktion (LS-Mittelwert) und eine nicht statistisch signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe in der FAS-Population: LS-Mittelwert (SE) von $-0,120$ ($0,081$) mmol/L (95% KI: $-0,282$, $0,043$) oder $-0,371$ ($0,251$) mg/dL (95% KI: $-0,874$, $0,132$), $p = 0,1456$ (siehe Tabelle 4-25).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 3 (paired t-test)¹⁸, Sensitivitätsanalyse 4 (Mixed Model unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen)¹⁹ und Sensitivitätsanalyse 5 (Mixed Model mit OBSMARGINS-Option von PROC MIXED, SAS)²⁰ sind ähnlich und führen somit zur gleichen Schlussfolgerung: Eine statistisch signifikante Reduktion der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe. Darüber hinaus sind die Veränderungen der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der PPS-Population bei allen drei Sensitivitätsanalysen größer als in der FAS-Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

¹⁸ LS-Mittelwert (SE) von $-0,175$ ($0,060$) mmol/L (95% KI: $-0,295$, $-0,054$) oder $-0,541$ ($0,187$) mg/dL (95% KI: $-0,915$, $-0,167$), $p = 0,0052$

¹⁹ LS-Mittelwert (SE) von $-0,158$ ($0,060$) mmol/L (95% KI: $-0,278$, $-0,037$) oder $-0,488$ ($0,186$) mg/dL (95% KI: $-0,861$, $-0,116$), $p = 0,0111$

²⁰ LS-Mittelwert (SE) von $-0,175$ ($0,059$) mmol/L (95% KI: $-0,294$, $-0,056$) oder $-0,541$ ($0,184$) mg/dL (95% KI: $-0,909$, $-0,173$), $p = 0,047$

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.3.1.3.3 Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe – Gesamtpopulation (FAS) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe

Studie	Operationalisierung
PA-CL-PED-01	Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 (d.h. unter Berücksichtigung des letzten verfügbaren Wertes in Phase 1) in der Kalziumacetat-Gruppe ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Der Serumphosphatspiegel wurde in den Wochen 0 (Ausgangswert), 2, 4, 6, 8 und 10 bestimmt. Die Analysen der Serum-Proben wurden im Zentrallabor mittels einer validierten Standardmethode durchgeführt. Bei fehlenden Daten wurde die Änderung gegenüber dem Ausgangswert anhand der Werte vor und nach der Behandlung des örtlichen Labors berechnet. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde für die FAS-Population analysiert. Die FAS-Population wird definiert als alle Patienten, die für die Behandlung im Stadium 1 randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphatspiegel) nach den Ausgangswerten hatten.

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-PED-01	niedrig	nein	nein	ja	nein ¹	niedrig
¹ Die Ergebnisse des in der Hauptanalyse verwendeten statistischen Modells (Mixed Model) war aufgrund der Ungleichverteilung der Altersgruppen verzerrt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die Ungleichverteilung der Altersgruppen berücksichtigte.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie PA-CL-PED-01 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelt verblindet durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Ein Double-Dummy-Design, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, hätte dazu geführt, dass die sehr jungen Patienten eine unangemessen hohe Anzahl von Dosen erhalten hätten (s. a. Bewertung des Verzerrungspotentials unter Tabelle 4-21).

Der Serumphosphatspiegel ist objektiv, präzise, reproduzierbar und wird routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt und ist damit nicht als Folge des offenen Studiendesigns verzerrt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Ungleichverteilung der Altersgruppen wurde in insgesamt 3 Sensitivitätsanalysen umfassend überprüft. Die Sensitivitätsanalyse 3 bestätigte die Annahme, dass die Ungleichverteilung der Altersgruppen zu verzerrten Ergebnissen geführt haben könnte. In den Sensitivitätsanalysen wurde die Limitation der Hauptanalyse adressiert. Unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen konnten für die Kalziumacetat-Gruppe keine statistisch signifikanten Ergebnisse gezeigt werden. Darüber hinaus wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-33: Ergebnisse für Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe – RCT

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)	Ende von Phase 1	Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
Einheit	Statistik	Kalziumacetat (N = 15)	Kalziumacetat (N = 15)	Kalziumacetat (N = 15)
mmol/L	n	15	15	15
	Mittelwert (SD)	2,15 (0,669)	2,14 (0,804)	-0,02 (0,848)
	Median	2,05	1,90	-0,15
	Q1, Q3	1,86, 2,42	1,66, 2,97	-0,26, 0,06
	Min, Max	0,9, 3,8	0,6, 3,7	-1,4, 2,3
	LS Mean (SE)¹			-0,615 (0,320)
	95% KI			(-1,339, 0,110)
	p-Wert			0,0872
mg/dL	n	15	15	15
	Mittelwert (SD)	6,67 (2,072)	6,62 (2,490)	-0,05 (2,624)
	Median	6,35	5,88	-0,46
	Q1, Q3	5,76, 7,49	5,14, 9,20	-0,80, 0,19
	Min, Max	2,7, 11,9	1,7, 11,3	-4,3, 7,1
	LS Mean (SE)¹			-1,903 (0,992)
	95% KI			(-4,147, 0,340)
	p-Wert			0,0872

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphat Spiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphat Spiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 der Kalziumacetat-Gruppe wird in der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population wird definiert als alle Patienten, die für die

Behandlung in Phase 1 randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bestimmung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphat Spiegel) nach den Ausgangswerten hatten.

In der FAS-Population der Kalziumacetat-Gruppe (n=15) war die Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 ($p = 0,0872$) mit einem LS-Mittelwert (SE) von $-0,615 (0,320)$ mmol/L (95% CI: $-1,339, 0,110$) oder $-1,903 (0,992)$ mg/dL (95% CI: $-4,147, 0,340$) statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-33).

Sensitivitätsanalysen:

Gemäß dem Studienprotokoll wurde in der Studie PA-CL-PED-01 die folgende Sensitivitätsanalyse des sekundären Endpunktes „Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der Per-Protocol-Population (PPS).

Außerdem wurden aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse die folgenden post-hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

2. Analyse der Veränderung der Serumphosphat Spiegel in der FAS-Population basierend auf einem gepaarten t-Test (engl. paired t-test)
3. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Sensitivitätsanalyse 1:

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: PPS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
Sensitivitätsanalyse 1				(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 5)	(N = 5)	(N = 5)
mmol/L	n	5	5	5
	Mittelwert (SD)	2,05 (0,455)	1,67 (0,123)	-0,38 (0,435)
	Median	1,94	1,66	-0,20
	Q1, Q3	1,86, 2,29	1,61, 1,78	-0,51, -0,13
	Min, Max	1,5, 2,7	1,5, 1,8	-1,1, 0,0
	LS Mean (SE)¹			-0,502 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na
mg/dL	n	5	5	5
	Mittelwert (SD)	6,35 (1,408)	5,18 (0,382)	-1,16 (1,346)
	Median	6,01	5,14	-0,62
	Q1, Q3	5,76, 7,09	4,98, 5,51	-1,58, -0,40
	Min, Max	4,6, 8,3	4,7, 5,6	-3,3, 0,1
	LS Mean (SE)¹			-1,554 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = keine Ergebnisse verfügbar

In der PPS-Population betrug der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe -0,502 (0,000) mmol/L oder -1,554 (0,000) mg/dL; die zugehörigen

95% KIs konnten aufgrund der geringen Anzahl von Probanden in dieser Gruppe (N=5) nicht berechnet werden (siehe Tabelle 4-34).

Sensitivitätsanalyse 2:

In Sensitivitätsanalyse 2 wurde die Veränderung der Serumphosphatspiegel in der FAS-Population der Kalziumacetat-Gruppe basierend auf einem gepaarten t-Test (engl. paired t-test) evaluiert.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 2

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
Sensitivitätsanalyse 2		
Population: FAS-Population		
Einheit	Statistik	Kalziumacetat (N = 15)
mmol/L	n	15
	LS Mean (SE) ¹	-0,015 (0,219)
	95% KI	(-0,485, 0,454)
	p-Wert ²	0,9451
mg/dL	n	15
	LS Mean (SE) ¹	-0,047 (0,678)
	95% KI	(-1,501, 1,406)
	p-Wert ²	0,9451

¹ Die Ergebnisse werden durch einen gepaarten t-Test ermittelt
² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population wurde in der Kalziumacetat-Gruppe (p = 0,9451) keine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 beobachtet, mit einem LS-Mittelwert (SE) von -0,015 (0,219) mmol/L (95% KI: -0,485, 0,454) oder -0,047 (0,678) mg/dL (95% KI: -1,501, 1,406) (siehe Tabelle 4-35).

Sensitivitätsanalyse 3:

In Sensitivitätsanalyse 3 wurde die Hauptanalyse in der FAS-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Hauptanalyse verwendeten, aber mit dem Alter als kontinuierlicher statt kategorialer Variable wiederholt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat -Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 3

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
Population: FAS-Population		
Sensitivitätsanalyse 3		FAS
Einheit	Statistik	Kalziumacetat (N = 15)
mmol/L	n	15
	LS Mean (SE) ¹	-0,271 (0,229)
	95% KI	(-0,781, 0,239)
	p-Wert ²	0,2642
mg/dL	n	15
	LS Mean (SE) ¹	-0,839 (0,709)
	95% KI	(-2,418, 0,741)
	p-Wert ²	0,2642

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) beim Zeitpunkt der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als fixe Effekte enthält.
² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben
 Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe bei -0,271 (0,229) mmol/L (95% KI: -0,781, 0,239) oder -0,839 (0,709) mg/dL (95% KI: -2,418, 0,741) (siehe Tabelle 4-36). Diese Veränderung in der Sensitivitätsanalyse 2 war nicht statistisch signifikant (p = 0,2642), wie auch die Ergebnisse der Hauptanalyse (p = 0,0872).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.3.1.3.4 Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe

Studie	Operationalisierung
PA-CL-PED-01	<p>Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zu Woche 34 (Ende Phase 2) für Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe der FAS-Population.</p> <p>Die Serumphosphatspiegel, die auf Analysen eines Zentrallabors beruhen, wurden getrennt nach Behandlungsgruppen unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 (d.h. unter Berücksichtigung des letzten verfügbaren Wertes in Phase 2) in der Sucroferric Oxyhydroxide- bzw. Kalziumacetat-Gruppe ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Der Serumphosphatspiegel wurde in den Wochen 0 (Ausgangswert), 2, 4, 6, 10, 18 und 34 bestimmt. Die Analysen der Serum-Proben wurden im Zentrallabor mittels einer validierten Standardmethode durchgeführt. Bei fehlenden Daten wurde die Änderung gegenüber dem Ausgangswert anhand der Werte vor und nach der Behandlung des örtlichen Labors berechnet. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde für die FAS-Population analysiert. Die FAS-Population wird definiert als alle Patienten, die für die Behandlung im Stadium 1 randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphatspiegel) nach den Ausgangswerten hatten.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-PED-01	niedrig	nein	nein	ja	nein ¹	niedrig
¹ Die Ergebnisse des in der Hauptanalyse verwendeten statistischen Modells (Mixed Model) war aufgrund der Ungleichverteilung der Altersgruppen verzerrt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die Ungleichverteilung der Altersgruppen berücksichtigte.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie PA-CL-PED-01 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelt verblindet durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Ein Double-Dummy-Design, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, hätte dazu geführt, dass die sehr jungen Patienten eine unangemessen hohe Anzahl von Dosen erhalten hätten (s. a. Bewertung des Verzerrungspotentials unter Tabelle 4-21).

Der Serumphosphatspiegel ist objektiv, präzise, reproduzierbar und wird routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt und ist damit nicht als Folge des offenen Studiendesigns verzerrt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Ungleichverteilung der Altersgruppen wurde in zwei Sensitivitätsanalysen umfassend überprüft. Die Sensitivitätsanalyse 2 bestätigt die Annahme, dass die Ungleichverteilung der Altersgruppen zu verzerrten Ergebnissen geführt haben könnte. In den Sensitivitätsanalysen wurde die Limitation der Hauptanalyse adressiert. Darüber hinaus wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-39: Ergebnisse für Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat-Gruppe – RCT

Studie: PA-CL-PED-01			Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat
Population: FAS-Population				
Zeitpunkt	Einheit	Statistik	(N = 65)	(N = 15)
Ausgangswerte (Baseline)	mmol/L	n	65	15
		Mittelwert (SD)	2,08 (0,548)	2,15 (0,669)
		Median	2,03	2,05
		Q1, Q3	1,68, 2,36	1,86, 2,42
		Min, Max	1,0, 3,7	0,9, 3,8
	mg/dL	n	65	15
		Mittelwert (SD)	6,45 (1,698)	6,67 (2,072)
		Median	6,28	6,35
		Q1, Q3	5,20, 7,31	5,76, 7,49
		Min, Max	3,1, 11,4	2,7, 11,9
Ende von Phase 2	mmol/L	n	36	6
		Mittelwert (SD)	1,76 (0,505)	2,11 (0,702)
		Median	1,65	1,91
		Q1, Q3	1,39, 2,15	1,52, 2,81
		Min, Max	0,7, 2,6	1,4, 3,1
	mg/dL	n	36	6
		Mittelwert (SD)	5,44 (1,563)	6,52 (2,174)
		Median	5,09	5,91
		Q1, Q3	4,30, 6,64	4,71, 8,70
		Min, Max	2,3, 8,1	4,3, 9,6

1 Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teil 2

Studie: PA-CL-PED-01			Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat
Population: FAS-Population				
Zeitpunkt	Einheit	Statistik	(N = 65)	(N = 15)
Veränderung von den Ausgangswerten zum Ende der Phase 2	mmol/L	n	36	6
		Mittelwert (SD)	-0,10 (0,550)	0,10 (0,584)
		Median	-0,06	0,00
		Q1, Q3	-0,42, 0,28	-0,42, 0,52
		Min, Max	-1,9, 0,7	-0,5, 1,0
		LS Mean (SE) ¹	0,092 (0,200)	0,376 (0,303))
		95% KI	(-0,314, 0,497)	(-0,239, 0,991)
		LS Mean Unterschied (SE)¹	-0,284 (0,236)	
		95% KI	(-0,764, 0,195)	
		p-Wert²	0,2367	
	mg/dL	n	36	6
		Mittelwert (SD)	-0,29 (1,704)	0,30 (1,808)
		Median	-0,17	0,00
		Q1, Q3	-1,28, 0,85	-1,30, 1,61
		Min, Max	-5,9, 2,3	-1,5, 3,0
		LS Mean (SE) ¹	0,283 (0,619)	1,164 (0,938)
		95% KI	(-0,973, 1,540)	(-0,741, 3,068)
		LS Mean Unterschied (SE)¹	-0,880 (0,731)	
		95% KI	(-2,365, 0,604)	
		p-Wert²	0,2367	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) beim Zeitpunkt der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als fixe Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

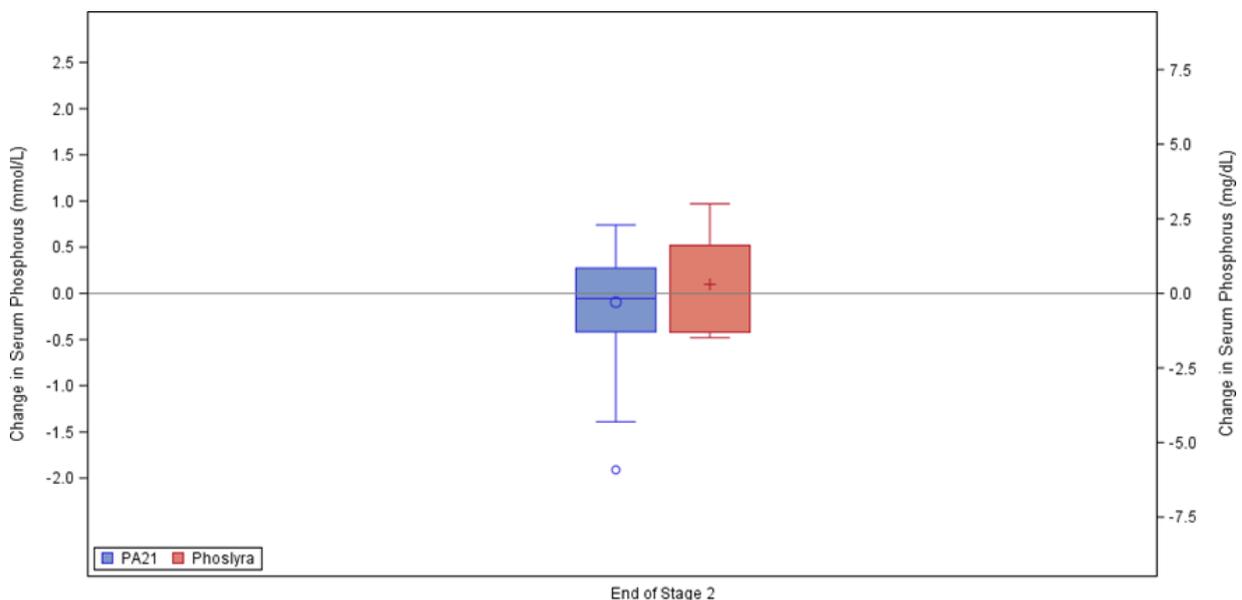
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 2 wird in der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population wird definiert als alle Patienten, die für die Behandlung in Phase 1 randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphatspiegel) nach den Ausgangswerten hatten.

Die Serumphosphatspiegel zu Studienbeginn (Ausgangswert) waren zwischen der Sucroferriac Oxyhydroxide- und der Phosphoryra-Behandlungsgruppe in der FAS-Population vergleichbar.

In der FAS-Population betrug der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 0,092 (0,200) mmol/L (95% KI: -0,314, 0,497) oder 0,283 (0,619) mg/dL (95% KI: -0,973, 1,540) in der Sucroferriac Oxyhydroxide-Gruppe und -0,376 (0,303) mmol/L (95% KI: -0,239, 0,991) oder -1,164 (0,938) mg/dL (95% KI: -0,741, 3.068) in der Kalziumacetat-Gruppe. Es ist anzumerken, dass Ergebnisse für das Ende von Phase 2 nur für 36 Probanden in der Sucroferriac Oxyhydroxide-Gruppe und 6 Probanden in der Kalziumacetat-Gruppe verfügbar waren (Tabelle 4-40).

Abbildung 4-3: Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 (FAS-Population)



Legende: Die Daten stammen vom Zentrallabor. Im Falle fehlender Daten werden Daten der lokalen Labore nach der in der Operationalisierung des Endpunkts beschriebenen Methodik imputiert. Die Box wird durch 2 Linien bei Q1 und Q3 definiert, der Abstand zwischen den beiden Linien der Box definiert den Inter-Quartilsbereich (IQR). Innerhalb der Box stellt die Linie den Median dar, während der Punkt den Mittelwert darstellt. Die Whisker-Grenze stellt das 1,5-fache der IQR dar. Die Punkte außerhalb der Whisker stehen für die Ausreißer.

FAS=Full-Analysis-Set; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; IQR=Inter-Quartilsbereich.

Sensitivitätsanalysen:

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie PA-CL-PED-01 die folgende Sensitivitätsanalyse des sekundären Endpunkts „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende von Phase 2“ durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der Per-Protocol-Population (PPS).

Außerdem wurde auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse die folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

2. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Sensitivitätsanalyse 1:

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1

Studie: PA-CL-PED-01			Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat	Beide Behandlungsgruppen
Population: PPS-Population					
Sensitivitätsanalyse 1					
Zeitpunkt	Einheit	Statistik	(N = 42)	(N = 5)	(N = 47)
Ausgangswerte (Baseline)	mmol/L	n	42	5	47
		Mittelwert (SD)	2,04 (0,518)	2,05 (0,455)	2,04 (0,507)
		Median	2,00	1,94	2,00
		Q1, Q3	1,65, 2,29	1,86, 2,29	1,65, 2,29
		Min, Max	1,0, 3,3	1,5, 2,7	1,0, 3,3
	mg/dL	n	42	5	47
		Mittelwert (SD)	6,31 (1,605)	6,35 (1,408)	6,31 (1,571)
		Median	6,19	6,01	6,19
		Q1, Q3	5,11, 7,09	5,76, 7,09	5,11, 7,09
		Min, Max	3,1, 10,3	4,6, 8,3	3,1, 10,3
Ende von Phase 2	mmol/L	n	25	3	28
		Mittelwert (SD)	1,66 (0,484)	1,90 (0,788)	1,69 (0,510)
		Median	1,61	1,52	1,60
		Q1, Q3	1,39, 1,91	1,38, 2,81	1,39, 2,00
		Min, Max	0,7, 2,6	1,4, 2,8	0,7, 2,8
	mg/dL	n	25	3	28
		Mittelwert (SD)	5,14 (1,497)	5,89 (2,441)	5,22 (1,578)
		Median	4,98	4,71	4,95
		Q1, Q3	4,30, 5,91	4,27, 8,70	4,29, 6,18
		Min, Max	2,3, 8,1	4,3, 8,7	2,3, 8,7

1 Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 1

Studie: PA-CL-PED-01			Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat	Total	
Population: PPS-Population						
Sensitivitätsanalyse 1						
Zeitpunkt	Einheit	Statistik	(N = 42)	(N = 5)	(N = 47)	
Veränderung von den Ausgangswerten zum Ende der Phase 2	mmol/L	n	25	3	28	
		Mittelwert (SD)	-0,16 (0,603)	-0,13 (0,561)	-0,16 (0,589)	
		Median	-0,13	-0,42	-0,14	
		Q1, Q3	-0,41, 0,26	-0,48, 0,52	-0,45, 0,30	
		Min, Max	-1,9, 0,6	-0,5, 0,5	-1,9, 0,6	
		LS Mean (SE)¹	0,149 (0,198)	na (na)		
	95% KI	(-0,266, 0,564)	(na, na)			
	p-Wert²	0,4625	na			
	mg/dL	mg/dL	n	25	3	28
			Mittelwert (SD)	-0,50 (1,868)	-0,39 (1,736)	-0,49 (1,824)
Median			-0,40	-1,30	-0,43	
Q1, Q3			-1,27, 0,80	-1,49, 1,61	-1,39, 0,93	
Min, Max			-5,9, 2,0	-1,5, 1,6	-5,9, 2,0	
LS Mean (SE)¹			0,461 (0,614)	na (na)		
95% KI		(-0,825, 1,746)	(na, na)			
p-Wert²		0,4625	na			

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) beim Zeitpunkt der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als fixe Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test p-Werte werden angegeben

N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = keine Ergebnisse verfügbar

In der PPS-Population waren die Ergebnisse für die Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ähnlich wie in der FAS-Population: Der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 betrug in dieser Gruppe 0,149 (0,198) mmol/L (95% KI: -0,266, 0,564) oder 0,461 (0,614) mg/dL (95% KI: -0,825, 1,746). Daten vom Ende der Phase 2 waren nur für 3 Probanden in der Kalziumacetat-Gruppe verfügbar; daher konnten für diese Gruppe keine LS-Mittelwerte (SEs) und

entsprechende 95% KIs für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berechnet werden (siehe Tabelle 4-42).

Sensitivitätsanalyse 2:

In Sensitivitätsanalyse 2 wurde die Hauptanalyse in der FAS-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Hauptanalyse verwendeten, aber mit dem Alter als kontinuierlicher statt kategorialer Variable wiederholt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse 2

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Population: FAS-Population			
Sensitivitätsanalyse 2			
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N=65)	Kalziumacetat (N=15)
mmol/L	n	36	6
	LS Mean (SE) ¹	-0,077 (0,087)	0,098 (0,011)
	95% KI	(-0,255, 0,100)	(-0,037, 0,233)
	p-Wert ²	0,3806	0,0685
mg/dL	N	36	6
	LS Mean (SE) ¹	-0,240 (0,270)	0,304 (0,033)
	95% KI	(-0,790, 0,310)	(-0,113, 0,722)
	p-Wert ²	0,3806	0,0685

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) beim Zeitpunkt der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als fixe Effekte enthält.
² LS-Mittelwert t-Test p-Werte werden angegeben
N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

In der FAS-Population lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe bei -0,077 (0,087) mmol/L (95% KI: -0,255, 0,100) oder -0,240 (0,270) mg/dL (95% KI: -0,790, 0,310) und in der Kalziumacetat-Gruppe bei 0,098 (0,011) mmol/L (95% KI: -0,037, 0,233) oder 0,304 (0,033) mg/dL (95% KI: -0,113, 0,722). Diese Veränderungen in der Sensitivitätsanalyse 2 waren für beide Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe: p = 0,3806; Kalziumacetat: p = 0,0685) (siehe Tabelle 4-43).

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

Es liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.3.1.3.5 Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie

Studie	Operationalisierung																													
PA-CL-PED-01	<p>Die Episoden von anhaltender Hyperkalzämie werden in beiden Behandlungsgruppen als prozentualer Anteil der Patienten, die nach Behandlungsbeginn mindestens 1 Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie entwickeln, gemessen. Eine Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie wird definiert als Gesamtkalziumwert über der oberen Sicherheitsgrenze bestätigt durch eine Wiederholungsprobe 1 Woche später. Die oberen Sicherheitsgrenzen für die Kalziumkonzentration werden nach den Altersgruppen basierend auf der Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Nutrition aus dem Jahr 2009 wie folgt definiert [13]:</p> <p>Altersbezogene Sicherheitsgrenzwerte für Gesamtkalzium</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Alter</th> <th colspan="2">Obere Sicherheitsgrenze</th> <th colspan="2">Untere Sicherheitsgrenze</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>mg/dL</th> <th>mmol/L</th> <th>mg/dL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 bis 1 Jahr</td> <td>2,75</td> <td>11,0</td> <td>1,9</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 Jahr bis 6 Jahre</td> <td>2,70</td> <td>10,8</td> <td>1,9</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>≥ 6 Jahre bis 13 Jahre</td> <td>2,60</td> <td>10,3</td> <td>1,9</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>≥ 13 Jahre bis 18 Jahre</td> <td>2,60</td> <td>10,2</td> <td>1,9</td> <td>7,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Obere Sicherheitsgrenzen basierend auf National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Nutrition Guidelines, 2008. Untergrenzen basieren auf Literaturquellen (Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D and Webb NJA. Paediatric Nephrology, 2nd edition, 2012).</p>	Alter	Obere Sicherheitsgrenze		Untere Sicherheitsgrenze		mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	0 bis 1 Jahr	2,75	11,0	1,9	7,6	≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	2,70	10,8	1,9	7,6	≥ 6 Jahre bis 13 Jahre	2,60	10,3	1,9	7,6	≥ 13 Jahre bis 18 Jahre	2,60	10,2	1,9	7,6
Alter	Obere Sicherheitsgrenze		Untere Sicherheitsgrenze																											
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL																										
0 bis 1 Jahr	2,75	11,0	1,9	7,6																										
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	2,70	10,8	1,9	7,6																										
≥ 6 Jahre bis 13 Jahre	2,60	10,3	1,9	7,6																										
≥ 13 Jahre bis 18 Jahre	2,60	10,2	1,9	7,6																										

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 1	hoch / niedrig	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
PA-CL-PED-01	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperkalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Bei der Hyperkalzämie handelt es sich um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und trotz des offenen Designs keiner Verzerrung unterliegt. Aufgrund dieser Einschätzungen wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Hyperkalzämie als niedrig eingestuft.

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 4-46: Ergebnisse für Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie – RCT

Studie: PA-CL-PED-01 Population: Sicherheitspopulation	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Episoden von anhaltender Hyperkalzämie	6 (9,1%)	4 (21,1%)
Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einer Episode, N = Gesamtanzahl der Patienten;		

Die anhaltende Hyperkalzämie wurde in der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population wurde definiert als alle Patienten, die für die Behandlung im Stadium 1 randomisiert

wurden, die mindestens eine Dosis einer randomisierten Behandlung erhielten und die mindestens eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes (Serumphosphat Spiegel) nach den Ausgangswerten hatten..

Die Inzidenz einer anhaltenden Hyperkalzämie war in der Kalziumacetat-Gruppe höher als in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe: 4 (21,1%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe und 6 (9,1%) Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe erlebten während der Studie mindestens eine Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Patienten mit mindestens einer Episode von anhaltender Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie

Studie: PA-CL-PED-01		Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat
Population: Sicherheitspopulation			
Zeitpunkt	Statistik	(N = 66)	(N = 19)
Gesamte Zeitspanne der Studie	n/N (%)	6/66 (9,1%)	4/19 (21,1%)
	RR (95% KI)	0,4318 (0,1357; 1,3743)	
	p-Wert ¹	0,2202	
	ARR in % (95% KI)	11,96 (-7,64; 31,56)	
	OR (95% KI)	0,3750 (0,0938; 1,4994)	
	p-Wert ²	0,1654	

¹ Exakter Test nach Fisher
² Wald Chi² Test
Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

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

Es liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PA-CL-PED-01	<p>Gesamtrate (Anzahl und Anteil der Patienten) therapiebedingter (<i>treatment-emergent</i>) unerwünschter Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34)).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden unter Verwendung des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) codiert und in Tabellen und Listen unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und des bevorzugten Begriffs (PT) erhoben. Analysen von unerwünschten Ereignissen wurden für behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) durchgeführt, definiert als Ereignisse die mit Beginn nach Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Studie oder Ereignisse, die zu Studienbeginn auftraten, sich jedoch in ihrer Intensität verschlechterten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach Inzidenzraten der Probanden zusammengefasst: Daher trugen die Probanden nur einmal zur Zählung eines bestimmten unerwünschten Ereignisses (SOC oder PT) bei, wobei der höchste Schweregrad und der stärkste gemeldete Bezug zur Behandlung verwendet wurden. Mehrmaliges Auftreten desselben TEAE bei einem Probanden während eines bestimmten Versuchszeitraums wurde als mehrere Ereignisse gezählt.</p> <p>Es wird ein Überblick über unerwünschte Ereignisse präsentiert, der die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten sowie die Anzahl der Ereignisse enthält, welche über beide Behandlungsgruppen mehr als zweimal auftraten:</p>

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 1	hoch / niedrig	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
PA-CL-PED-01	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie PA-CL-PED-01 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelt verblindet durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Ein Double-Dummy-Design, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, hätte dazu geführt, dass die sehr jungen Patienten eine unangemessen hohe Anzahl von Dosen erhalten hätten (s.a. Bewertung des Verzerrungspotentials unter Tabelle 4-21).

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die vollständige Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte für die Safety-Population. Die Population wurde nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip definiert. Alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Auswertung für die Safety-Population eingeschlossen.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-50: Unerwünschte Ereignisse - RCT

Studie: PA-CL-PED-01 Population: Sicherheitspopulation	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
	Patienten mit Ereignis n (%) E	Patienten mit Ereignis n (%) E
Alle mit der Behandlung einhergehende UEs (*)	50 (75,8) 204	14 (73,7) 63
Schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse	18 (27,3) 43	3 (15,8) 9
Alle behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (&)	26 (39,4) 50	7 (36,8) 13
Schwere mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse	13 (19,7) 30	3 (15,8) 4
Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0	0
Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion * Alle mit der Behandlung einhergehende UEs: Die UEs traten nach der ersten Gabe der Studienmedikation auf oder verschlechterten sich & Alle behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse: Alle UEs, welche unwahrscheinlich, möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen		

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird basierend auf der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Sicherheitspopulation wird definiert als alle Versuchspersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Ungefähr 25% der gemeldeten, mit der Behandlung einhergehenden UEs (63 Ereignisse bei 33 (38,8%) Probanden), wurden als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend betrachtet. Behandlungsbedingte UEs wurden bei 26 (39,4%) Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 7 (36,8%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe gemeldet (Tabelle 4-50 und Tabelle 4-56).

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 52 schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende UEs wurden bei 18 (27,3%) Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 3 (15,8%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe gemeldet (siehe Tabelle 4-50).

Insgesamt 34 mit der Behandlung einhergehende UEs wurden bis zum Ende der Phase 2 als schwer eingestuft. Schwere mit der Behandlung einhergehender UEs wurden bei 13 (19,7%)

Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 3 (15,8%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe gemeldet (siehe Tabelle 4-50).

Bis zum Ende der Phase 2 wurden in beiden Gruppen keine mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zum Tod führten.

Tabelle 4-51: Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis zum Ende der Phase 1 und zum Ende der Phase 2

Studie: PA-CL-PED-01		Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat
Population: Sicherheitspopulation			
Zeitpunkt	Statistik	(N = 66)	(N = 19)
Ende der Phase 1	n/N (%)	42/66 (63,6%)	13/19 (68,4%)
	RR (95% KI)	0,9301 (0,6516; 1,3275)	
	p-Wert ¹	0,7901	
	ARR in % (95% KI)	4,78 (-19,12; 28,69)	
	OR (95% KI)	0,8077 (0,2717; 2,4014)	
	p-Wert ²	0,7009	
Ende der Phase 2	n/N (%)	50/66 (75,8%)	14/19 (73,7%)
	RR (95% KI)	1,0281 (0,7606; 1,3898)	
	p-Wert ¹	1,0000	
	ARR in % (95% KI)	-2,07 (-24,41; 20,26)	
	OR (95% KI)	1,1161 (0,3478; 3,5817)	
	p-Wert ²	0,8536	

1 Exakter Test nach Fisher
2 Wald Chi² Test
Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Die Anzahl Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis zum Ende der Phase 1 und zum Ende der Phase 2 wurde in der Safety Population durchgeführt. Alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Auswertung für die Safety-Population eingeschlossen.

In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe wurden 42 (63,6%) und in der Kalziumacetat-Gruppe 13 (68,4%) Patienten mit mindestens einem UE am Ende der Phase 1 beobachtet. Zum Ende der Phase 2 betrug die Anzahl mit mindestens einem UE 50 (75,8%) bzw. 14 (73,7%) Patienten (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3

Studie: PA-CL-PED-01 Population: Sicherheitspopulation	Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 bis zum Ende der Phase 2		
System Organ Class (SOC)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Total
Bevorzugter Begriff	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Alle mit der Behandlung einhergehende UEs	50 (75,8) 204*	14 (73,7) 63*	64 (75,3) 267*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (47,0) 51	7 (36,8) 10	38 (44,7) 61
Diarrhoe	12 (18,2) 14	0 (0,0) 0	12 (14,1) 14
Übelkeit	8 (12,1) 10	2 (10,5) 2	10 (11,8) 12
Erbrechen	6 (9,1) 6	3 (15,8) 4	9 (10,6) 10
Verstopfung	4 (6,1) 4	1 (5,3) 1	5 (5,9) 5
Bauchschmerzen	3 (4,5) 3	1 (5,3) 1	4 (4,7) 4
Oberbauchschmerzen	2 (3,0) 2	1 (5,3) 1	3 (3,5) 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (24,2) 31	9 (47,4) 14	25 (29,4) 45
Infektion der Harnwege	3 (4,5) 5	2 (10,5) 3	5 (5,9) 8
Infektion der oberen Atemwege	2 (3,0) 2	1 (5,3) 2	3 (3,5) 4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (22,7) 23	9 (47,4) 13	24 (28,2) 36
Hyperkalzämie	4 (6,1) 4	4 (21,1) 4	8 (9,4) 8
Hyperphosphatämie	3 (4,5) 3	3 (15,8) 3	6 (7,1) 6
Hyperkaliämie	2 (3,0) 3	1 (5,3) 1	3 (3,5) 4
Verminderter Appetit	2 (3,0) 3	0 (0,0) 0	2 (2,4) 3
Hypovolämie	1 (1,5) 3	0 (0,0) 0	1 (1,2) 3

Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten;
* Die Summe aller mit der Behandlung einhergehenden UEs schließt auch Ereignisse mit einer Inzidenz < 3 ein.

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 267 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 64 (75,3%) Patienten gemeldet. In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe gab es 204 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 50 (75,8%) Patienten. In der Kalziumacetat-Gruppe gab es 63 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 14 (73,7%) Patienten (siehe Tabelle 4-52).

Die Anzahl der mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 waren hauptsächlich Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe 31 (47,0%) Patienten und Kalziumacetat 7 (36,8%) Patienten), sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen (Oxyhydroxide-Gruppe 16 (24,2%) Patienten und Kalziumacetat 9 (47,4%) Patienten).

Tabelle 4-53: Alle mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 (Teil 1)

Studie: PA-CL-PED-01		Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 bis zum Ende der Phase 2		
Population: Sicherheitspopulation		Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Total
System Organ Class (SOC)	Preferred Term (PT)	n (%)	n (%)	n (%)
		E	E	E
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		10 (15,2) 16	3 (15,8) 3	13 (15,3) 19
Fieber		3 (4,5) 3	2 (10,5) 2	5 (5,9) 5
Hitzegefühl		1 (1,5) 4	0 (0,0) 0	1 (1,2) 4
Gefäßerkrankungen		9 (13,6) 16	1 (5,3) 1	10 (11,8) 17
Hypertonie		6 (9,1) 9	0 (0,0) 0	6 (7,1) 9
Hypotonie		2 (3,0) 3	0 (0,0) 0	2 (2,4) 3
Untersuchungen		8 (12,1) 13	3 (15,8) 4	11 (12,9) 17
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		6 (9,1) 10	2 (10,5) 2	8 (9,4) 12
Chronische Nierenerkrankung		2 (3,0) 3	0 (0,0) 0	2 (2,4) 3
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		5 (7,6) 6	0 (0,0) 0	5 (5,9) 6
Anaemie		3 (4,5) 3	0 (0,0) 0	3 (3,5) 3
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		5 (7,6) 6	0 (0,0) 0	5 (5,9) 6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		5 (7,6) 5	2 (10,5) 4	7 (8,2) 9
Husten		1 (1,5) 1	2 (10,5) 2	3 (3,5) 3
Erkrankungen des Nervensystems		4 (6,1) 5	2 (10,5) 2	6 (7,1) 7
Kopfschmerzen		1 (1,5) 1	2 (10,5) 2	3 (3,5) 3
Herzerkrankungen		3 (4,5) 3	0 (0,0) 0	3 (3,5) 3

Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten

Tabelle 4-54: Alle mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 (Teil 2)

Studie: PA-CL-PED-01		Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 bis zum Ende der Phase 2		
Population: Sicherheitspopulation		Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Total
System Organ Class (SOC)	Preferred Term (PT)	n (%)	n (%)	n (%)
		E	E	E
Endokrine Erkrankungen		3 (4,5)	2 (10,5)	5 (5,9)
		5	2	7
Hyperparathyreoidismus		2 (3,0)	1 (5,3)	3 (3,5)
		3	1	4
sekundärer Hyperparathyreoidismus		1 (1,5)	1 (5,3)	2 (2,4)
		2	1	3
Produktprobleme		3 (4,5)	1 (5,3)	4 (4,7)
		4	2	6
Fehlfunktion eines Geräts		2 (3,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
		3	0	3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		3 (4,5)	3 (15,8)	6 (7,1)
		3	4	7
Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten				

Von den mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz ≥ 3 wurden am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Oxyhydroxide-Gruppe: 31 (47,0%) Patienten und Kalziumacetat 7 (36,8%) Patienten), sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Oxyhydroxide-Gruppe: 16 (24,2%) Patienten und Kalziumacetat 9 (47,4%) Patienten) gemeldet (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Alle schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3

Studie: PA-CL-PED-01		Schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 bis zum Ende der Phase 2		
Population: Sicherheitspopulation				
System Organ Class (SOC)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Total (N = 85)	
Bevorzugter Begriff	n (%) E	n (%) E	n (%) E	
Alle schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende UEs	18 (27,3) 43	3 (15,8) 9	21 (24,7) 52	
Untersuchungen	5 (7,6) 5	1 (5,3) 1	6 (7,1) 6	
Gefäßerkrankungen	5 (7,6) 9	1 (5,3) 1	6 (7,1) 10	
Hypertonie	5 (7,6) 6	0 (0,0) 0	5 (5,9) 6	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4,5) 3	2 (10,5) 2	5 (5,9) 5	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,5) 3	1 (5,3) 1	4 (4,7) 4	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,5) 5	0 (0,0) 0	3 (3,5) 5	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,5) 3	0 (0,0) 0	3 (3,5) 3	
Produktprobleme	3 (4,5) 4	1 (5,3) 2	4 (4,7) 6	
Fehlfunktion eines Geräts	2 (3,0) 3	0 (0,0) 0	2 (2,4) 3	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,0) 3	1 (5,3) 2	3 (3,5) 5	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,0) 3	0 (0,0) 0	2 (2,4) 3	
<p>Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.</p> <p>E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten</p> <p>Untersuchungen (Gewichtszunahme /-verringern, Blutkreatinin erhöht, Blutdruck erhöht, glomeruläre Filtrationsrate verringert), Gefäßerkrankungen (Bluthochdruck, Hypotonie, Vena cava Thrombose, Venenthrombose, Maligne Hypertonie), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Gastritis, Ileus, Dünndarmverschluss, Dünndarmperforation, Erbrechen), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Hämatom an der Katheterstelle, peripheres Ödem, Punktionsstellenreaktion, Pyrexie), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gerätebedingte Sepsis, Sepsis, Superinfektion, Mandelentzündung Streptokokken),</p>				

Verletzung Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Komplikationen bei arteriovenöser Fistelstelle, Hämatom bei arteriovenöser Fistelstelle, Thrombose bei arteriovenöser Fistel), Produktprobleme (Gerätefehlfunktion, Geräteextrusion, Geräteokklusion), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (Verminderter Appetit, Flüssigkeitsüberlastung, Dehydrierung, Elektrolyt-Ungleichgewicht), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Azotaemie, Nierenerkrankung im Endstadium, Hydronephrose)

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 52 schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende UEs bei 21 (24,7%) Patienten gemeldet. In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe gab es 43 schwerwiegende mit der Behandlung einhergehende UEs bei 18 (27,3%) Patienten. In der Kalziumacetat-Gruppe gab es 9 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 3 (15,8%) Patienten (siehe Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Alle behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3

Studie: PA-CL-PED-01		Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 3 bis zum Ende der Phase 2		
Population: Sicherheitspopulation				
System Organ Class (SOC)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Total	
Bevorzugter Begriff	n (%)	n (%)	n (%)	
	E	E	E	
Alle behandlungsbedingte UEs	26 (39,4) 50	7 (36,8) 13	33 (38,8) 63	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (33,3) 35	4 (21,1) 6	26 (30,6) 41	
Diarrhoe	11 (16,7) 13	0 (0,0) 0	11 (12,9) 13	
Übelkeit	4 (6,1) 4	2 (10,5) 2	6 (7,1) 6	
Erbrechen	4 (6,1) 4	1 (5,3) 1	5 (5,9) 5	
Bauchschmerzen	3 (4,5) 3	1 (5,3) 1	4 (4,7) 4	
Verstopfung	3 (4,5) 3	1 (5,3) 1	4 (4,7) 4	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (7,6) 5	5 (26,3) 5	10 (11,8) 10	
Hyperkalzämie	1 (1,5) 1	4 (21,1) 4	5 (5,9) 5	
Hyperphosphatämie	2 (3,0) 2	1 (5,3) 1	3 (3,5) 3	
Untersuchungen	3 (4,5) 4	1 (5,3) 1	4 (4,7) 5	
Gefäßerkrankungen	1 (1,5) 3	0 (0,0) 0	1 (1,2) 3	

Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 63 behandlungsbedingte UEs bei 33 (38,8%) Patienten gemeldet. In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe gab es 50 behandlungsbedingte

UEs bei 26 (39,4%) Patienten. In der Kalziumacetat-Gruppe gab es 13 behandlungsbedingte UEs bei 7 (36,8%) Patienten (siehe Tabelle 4-56).

Von den behandlungsbedingten UEs mit einer Inzidenz >3 wurden am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe 22 (33,3%) Patienten und Kalziumacetat 4 (21,1%) Patienten), sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe 5 (7,6%) Patienten und Kalziumacetat 5 (26,3%) Patienten) gemeldet (siehe Tabelle 4-56).

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

Es liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.3.1.3.7 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PA-CL-PED-01>	<p data-bbox="368 324 1378 387">Gesamtrate (Anzahl und Anteil der Patienten) an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in Phase 1 (Woche 10) und Phase 2 (Woche 34).</p> <p data-bbox="368 394 1394 544">Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, sowie das Absetzen der Studienmedikation mit ein. Dies schloss u.a. das Über-, bzw. Unterschreiten bestimmter Laborparameter wie den Serumkalziumspiegel und den Serumphosphatspiegel ein. Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, jedoch aus der Studie ausgeschlossen wurden, wurden nicht ersetzt.</p> <p data-bbox="368 555 959 584">Die Probanden mussten die Therapie abbrechen, wenn:</p> <ul data-bbox="368 595 1374 1041" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 595 1374 685">• ihre Serumphosphatspiegel die festgelegten Sicherheitsgrenzwerte trotz protokollspezifischer Dosisanpassungen und 2 erneuter Tests in Intervallen von 1 Woche überschritten oder unterschritten. <li data-bbox="368 696 1374 819">• ihre serumkorrigierten Gesamtkalziumspiegel 3,0 mmol/L (12 mg/dL) überstiegen oder unter 1,63 mmol/L (6,5 mg/dL) fielen oder wenn sie trotz oder unter die definierten Sicherheitsgrenzen fielen trotz protokollspezifischer Rettungsmedikamente und / oder Dosisanpassungen und 2 erneuten Tests im Intervall von 1 Woche. <li data-bbox="368 831 1315 860">• es notwendig war, ein zusätzliches PB zu ihrem Behandlungsschema hinzuzufügen. <li data-bbox="368 871 847 900">• sie eine Nierentransplantation erhielten. <li data-bbox="368 911 1015 940">• die Dialyse bei prä-Dialyse Patienten eingeleitet wurde. <li data-bbox="368 952 1374 1041">• sie schwanger wurden. Probanden, die schwanger wurden, mussten sofort aus der Studie zurückgezogen werden, und die Schwangerschaft wurde mit den gleichen Fristen wie bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis gemeldet. <p data-bbox="368 1052 1394 1176">Wann immer sich ein Proband zurückzog oder aus der Studie zurückgezogen wurde, sollten die Gründe für den Rückzug dokumentiert werden. Probanden, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, sollten sich nach Möglichkeit den für das Ende von Phase 2 geplanten Bewertungen unterziehen.</p> <p data-bbox="368 1187 1394 1274">Alle Probanden, die Studienmedikamente erhielten, unabhängig davon, ob sie die Studienteilnahme vorzeitig abgebrochen oder Studienmedikamente vorzeitig abgesetzt wurden, sollten 14 Tage nach ihrem letzten geplanten Studienbesuch nachuntersucht werden.</p>

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 1>	hoch / niedrig	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
PA-CL-PED-01	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie PA-CL-PED-01 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelt verblindet durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Ein Double-Dummy-Design, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, hätte dazu geführt, dass die sehr jungen Patienten eine unangemessen hohe Anzahl von Dosen erhalten hätten (s.a. Bewertung des Verzerrungspotentials unter Tabelle 4-21).

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die vollständige Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte für die Safety-Population. Die Population wurde nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip definiert. Alle randomisierten Patienten wurden in die Auswertung für die Safety-Population eingeschlossen.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-59: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Studie: PA-CL-PED-01 Population: Sicherheitspopulation	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
	Patienten mit Ereignis n (%) E	Patienten mit Ereignis n (%) E
Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	12 (18,2) 19	6 (31,6) 8
<small>Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten</small>		

Die Sicherheitsanalyse wird in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Sicherheitspopulation wird definiert als alle Versuchspersonen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-60: Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte, während der Phase 1, während der Phase 2 und in der gesamten Studiendauer

Studie: PA-CL-PED-01		Sucroferric Oxyhydroxide	Kalziumacetat
Population: Sicherheitspopulation			
Zeitpunkt	Statistik	(N = 66)	(N = 19)
Während der Phase 1	n/N (%)	9/66 (13,6%)	5/19 (26,3%)
	RR (95% KI)	0,5182 (0,1971; 1,3626)	
	p-Wert ¹	0,2893	
	ARR in % (95% KI)	12,68 (-8,78; 34,14)	
	OR (95% KI)	0,4421 (0,1280; 1,5273)	
	p-Wert ²	0,1969	
Während der Phase 2	n/N (%)	3/66 (4,5%)	1/19 (5,3%)
	RR (95% KI)	0,8636 (0,0952; 7,8326)	
	p-Wert ¹	1,0000	
	ARR in % (95% KI)	0,72 (-10,51; 11,95)	
	OR (95% KI)	0,8571 (0,0840; 8,7479)	
	p-Wert ²	0,8965	
Gesamte Studiendauer	n/N (%)	12/66 (18,2%)	6/19 (31,6%)
	RR (95% KI)	0,5758 (0,2494; 1,3292)	
	p-Wert ¹	0,2174	
	ARR in % (95% KI)	13,40 (-9,48; 36,28)	
	OR (95% KI)	0,4815 (0,1522; 1,5236)	
	p-Wert ²	0,2137	

¹ Exakter Test nach Fisher
² Wald Chi² Test
Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 27 mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, wobei 12 (18,2%) Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 6 (31,6%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe betroffen waren.

In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe wurden insgesamt 66 mit der Behandlung einhergehende UEs, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten gemeldet. Bei 9 (13,6%) Patienten traten diese während der Stufe 1 auf und führten zum Studienabbruch. Bei 3 (4,5%) Patienten traten die mit der Behandlung einhergehenden UEs, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten, während der Phase 2 auf (siehe Tabelle 4-60).

In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt 19 mit der Behandlung einhergehende UEs, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten gemeldet. Bei 5 (26,3%) Patienten traten diese während der Stufe 1 auf und führten zum Studienabbruch. Bei 1 (5,3%) Patient traten die mit der Behandlung einhergehenden UEs, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten, während der Phase 2 auf (siehe Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ - Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte bis zum Ende der Phase 2 (Teil 1)

Studie: PA-CL-PED-01 Population: Sicherheitspopulation	Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte bis zum Ende der Phase 2		
	System Organ Class (SOC)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Bevorzugter Begriff	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Alle mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	12 (18,2) 19	6 (31,6) 8	17 (20,0) 25
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (12,1) 12	1 (5,3) 2	9 (10,6) 14
Diarrhoe	6 (9,1) 6	0 (0,0) 0	6 (7,1) 6
Übelkeit	2 (3,0) 2	1 (5,3) 1	3 (3,5) 3
Erbrechen	2 (3,0) 2	1 (5,3) 1	3 (3,5) 3
Bauchschmerzen	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Verfärbter Stuhl	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (4,5) 3	4 (21,1) 5	7 (8,2) 8
Dehydrierung	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Hyperkalzämie	1 (1,5) 1	3 (15,8) 3	4 (4,7) 4
Hypokalzämie	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Hyperphosphatämie	0 (0,0) 0	2 (10,5) 2	2 (2,4) 2
Augenerkrankungen	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Papillenödem	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Fieber	1 (1,5) 1	0 (0,0) 0	1 (1,2) 1
Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten			

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ - Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte bis zum Ende der Phase 2 (Teil 2)

Studie: PA-CL-PED-01		Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte bis zum Ende der Phase 2		
Population: Sicherheitspopulation				
System Organ Class (SOC)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Total	
Bevorzugter Begriff	n (%)	n (%)	n (%)	
	E	E	E	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,5)	1 (5,3)	2 (2,4)	
	1	1	2	
Sepsis	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,2)	
	1	0	1	
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (1,2)	
	0	1	1	
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,2)	
	1	0	1	
Gutartige intrakranielle Hypertonie	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,2)	
	1	0	1	

Unerwünschte Ereignisse werden mit der Terminologie der Version 19.1 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Systemorganklassen (SOC) sind nach absteigender Häufigkeit sortiert; Die bevorzugten Begriffe (PT) sind nach absteigender Häufigkeit innerhalb der Systemorganklassen sortiert. Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.
E = Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten

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

Es liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

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.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²¹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Eine Detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen sowie weitere Angaben zur Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Endpunkte dargestellt.

Die folgenden Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalyse für die Studie PA-CL-PED-01 gemäß Dossievorlage gefordert:

- Alter (≥ 2 bis < 6 Jahre, ≥ 6 bis < 12 Jahre, ≥ 12 bis < 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region (USA, nicht USA)
- Krankheitslast definiert durch den Dialysestatus (In Dialysebehandlung zum Beginn der Studie [Ausgangswert], nicht in Dialysebehandlung zu Beginn der Studie [Ausgangswert])

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet.

Alter

Die Trennpunkte für den Faktor Alter wurde bei 2 Jahren, 6 Jahren und 12 Jahren gesetzt (≥ 2 bis < 6 Jahre, ≥ 6 bis < 12 Jahre, ≥ 12 bis < 18 Jahre). Diese Trennpunkte wurden im Studienprotokoll präspezifiziert. In die Studie wurden keine Patienten im Alter von 0 bis 2 Jahren eingeschlossen. Dementsprechend wird diese Subgruppe nicht berücksichtigt.

Geschlecht:

Die Differenzierung des präspezifizierten Faktors Geschlecht erfolgte nach den Kategorien weiblich und männlich.

Geografische Region:

Für die Differenzierung des präspezifizierten Faktors geografische Region wurden Subgruppen aus den in den Vereinigten Staaten (US) eingeschlossenen Patienten und allen anderen Patienten (nicht-US) gebildet.

Krankheitslast (Dialysestatus):

Die Krankheitslast der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde mit Hilfe des Dialysestatus differenziert. Auf Grund des progredienten Fortschreitens einer chronischen

Nierenerkrankung kann der Schweregrad in fünf Stadien unterteilt werden. Ein höheres Stadium steht hierbei für eine weiter fortgeschrittene Nierenerkrankung. Eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 5 indiziert ein terminales Nierenversagen und macht eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialysebehandlung oder Nierentransplantation notwendig. Dementsprechend haben Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Dialysebehandlung erhalten haben, einen höheren Schweregrad der Nierenerkrankung und folglich eine höhere Krankheitslast.

Tabelle 4 -63 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Krankheitslast (Dialysestatus)
Studie: PA-CL-PED-01				
Gesamtüberleben	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe	●	●	●	○
Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe	○	○	○	○
Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	○	○	○	○
Episoden von anhaltender Hyperkalzämie	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt / Endpunkt nicht erhoben				

In der Studie PA-CL-PED-01 waren Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ im Studienprotokoll bzw. SAP präspezifiziert. Darüber hinaus wurden post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Endpunkte werden im vorliegenden Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt (siehe Tabelle 4-62):

- Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe

- Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe
- Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2
- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Episoden von anhaltender Hyperkalzämie

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-64 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie> und Effektmodifikator>

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Region	Dialysestatus	
Gesamtüberleben	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe	p = k.A.	p = k.A.	p = k.A.	p = k.A.	
Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe	p = k.A.	p = k.A.	p = k.A.	p = k.A.	
Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2	p = 0,3262	p = 0,1713	p = 0,1722	p = 0,3874	
Unerwünschte Ereignisse	Bis zum Ende der Phase 1	p = 0,6223	p = 0,8079	p = 0,5411	p = 0,6757
	Bis zum Ende der Phase 2	p = 0,7555	p = 0,7257	p = 0,7404	p = 0,3573
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Während der Phase 1	p = 0,5703	p = 0,1349	p = 0,6602	p = 0,5822
	Während der Phase 2	p = 0,4849	p = 0,0100	p = 0,6142	p = na
	Gesamte Studiendauer	p = 0,5604	p = 0,7907	p = 0,5487	p = 0,6027
Episoden von anhaltender Hyperkalzämie	p = 0,0744	p = 0,8537	p = 0,7505	p = na	
k.A.: Keine Angabe na: nicht ermittelbar					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe

Subgruppen nach Alter:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Sucroferric Oxyhydroxide in allen Altersgruppen beobachtet; eine statistisch signifikante Verringerung der Serumphosphatspiegel wurde in der Subgruppe der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung ≥ 12 bis < 18 Jahre alt waren, erreicht.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1		
Population: FAS-Population		≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 6 bis < 12 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 6)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 17)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	6	17	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,078 (0,123)	-0,200 (0,158)	-0,149 (0,062)
	95% KI	(-0,468, 0,312)	(-0,541, 0,141)	(-0,274, -0,023)
	p-Wert	0,5682	0,2271	0,0220
mg/dL	n	6	17	42
	LS Mean (SE) ¹	-0,243 (0,380)	-0,620 (0,489)	-0,460 (0,192)
	95% KI	(-1,450, 0,965)	(-1,675, 0,436)	(-0,850, -0,070)
	p-Wert	0,5682	0,2271	0,0220

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
 Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 2 bis < 6 Jahre
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	Sucroferric
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	Oxyhydroxide
		(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)
mmol/L	n	6	6	6
	Mittelwert (SD)	2,37 (0,644)	2,29 (0,621)	-0,08 (0,253)
	Median	2,43	2,46	-0,08
	Q1, Q3	2,00, 2,96	1,55, 2,75	-0,21, 0,18
	Min, Max	1,4, 3,0	1,5, 3,0	-0,5, 0,2
	LS Mean (SE)¹			-0,078 (0,123)
	95% KI			(-0,468, 0,312)
	p-Wert			0,5682
mg/dL	n	6	6	6
	Mittelwert (SD)	7,33 (1,992)	7,09 (1,924)	-0,24 (0,783)
	Median	7,51	7,62	-0,23
	Q1, Q3	6,19, 9,16	4,80, 8,51	-0,65, 0,56
	Min, Max	4,2, 9,4	4,7, 9,3	-1,5, 0,6
	LS Mean (SE)¹			-0,243 (0,380)
	95% KI			(-1,450, 0,965)
	p-Wert			0,5682

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;

KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei Patienten in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=6) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,078 (0,123) mmol/L (95% KI: -0,468, 0,312) oder -0,243 (0,380) mg/dL (95% KI: -1,450, 0,965) (siehe Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		≥ 6 bis < 12 Jahre	≥ 6 bis < 12 Jahre	der Phase 1
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	Sucroferric
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	Oxyhydroxide
		(N = 17)	(N = 17)	(N = 17)
mmol/L	n	17	17	17
	Mittelwert (SD)	2,24 (0,608)	2,01 (0,882)	-0,23 (0,690)
	Median	2,20	1,87	-0,24
	Q1, Q3	1,97, 2,45	1,49, 2,11	-0,76, 0,13
	Min, Max	1,0, 3,7	1,1, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,200 (0,158)
	95% KI			(-0,541, 0,141)
	p-Wert			0,2271
mg/dL	n	17	17	17
	Mittelwert (SD)	6,93 (1,883)	6,21 (2,730)	-0,72 (2,136)
	Median	6,81	5,79	-0,74
	Q1, Q3	6,10, 7,59	4,61, 6,53	-2,35, 0,40
	Min, Max	3,1, 11,4	3,5, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,620 (0,489)
	95% KI			(-1,675, 0,436)
	p-Wert			0,2271

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;

KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei Patienten in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=17) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -

0,200 (0,158) mmol/L (95% KI: -0,541, 0,141) oder -0,620 (0,489) mg/dL (95% KI: -1,675, 0,436) (siehe Tabelle 4-67).

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)	Ende von Phase 1	Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1
		≥ 12 bis < 18 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	42	42	42
	Mittelwert (SD)	1,98 (0,491)	1,81 (0,510)	-0,17 (0,417)
	Median	1,92	1,78	-0,16
	Q1, Q3	1,62, 2,26	1,45, 2,20	-0,42, 0,08
	Min, Max	1,2, 3,3	1,0, 3,5	-1,2, 1,1
	LS Mean (SE)¹			-0,149 (0,062)
	95% KI			(-0,274, -0,023)
	p-Wert			0,0220
mg/dL	n	42	42	42
	Mittelwert (SD)	6,12 (1,522)	5,61 (1,578)	-0,51 (1,291)
	Median	5,94	5,50	-0,48
	Q1, Q3	5,02, 7,00	4,49, 6,81	-1,30, 0,25
	Min, Max	3,8, 10,3	3,2, 10,8	-3,6, 3,4
	LS Mean (SE)¹			-0,460 (0,192)
	95% KI			(-0,850, -0,070)
	p-Wert			0,0220

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=42) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,149 (0,062) mmol/L (95% KI: -0,274, -0,023) oder -0,460 (0,192) mg/dL (95% KI: -0,850, -0,070). Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert war in dieser Altersgruppe statistisch signifikant ($p = 0,0220$) (siehe Tabelle 4-68).

Sensitivitätsanalyse der Subgruppen:

Auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse wurde folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse für die Subgruppen durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ist in Tabelle 4-69 nach Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ähnliche und konsistente Ergebnisse für die Altersgruppe ≥ 12 bis < 18 Jahre wie die in der ursprünglichen Hauptanalyse.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1		
Population: FAS-Population				
Sensitivitätsanalyse 4				
Einheit	Statistik	≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 6 bis ≤ 12 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre
		Sucroferric Oxyhydroxide (N = 6)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 17)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)
mmol/L	n	6	17	42
	Mittelwert (SD)	-0,08 (0,253)	-0,23 (0,690)	-0,17 (0,417)
	Median	-0,08	-0,24	-0,16
	Q1, Q3	-0,21, 0,18	-0,76, 0,13	-0,42, 0,08
	Min, Max	-0,5, 0,2	-1,2, 1,6	-1,2, 1,1
	LS Mean (SE)¹	-0,078 (0,131)	-0,196 (0,161)	-0,149 (0,063)
	95% KI	(-0,641, 0,485)	(-0,547, 0,154)	(-0,276, -0,021)
	p-Wert²	0,6102	0,2461	0,0238
	mg/dL	n	6	17
Mittelwert (SD)		-0,24 (0,783)	-0,72 (2,136)	-0,51 (1,291)
Median		-0,23	-0,74	-0,48
Q1, Q3		-0,65, 0,56	-2,35, 0,40	-1,30, 0,25
Min, Max		-1,5, 0,6	-3,6, 4,9	-3,6, 3,4
LS Mean (SE)¹		-0,243 (0,405)	-0,608 (0,498)	-0,460 (0,195)
95% KI		(-1,986, 1,501)	(-1,694, 0,478)	(-0,856, -0,065)
p-Wert²		0,6102	0,2461	0,0238

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Es wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Altersgruppe ≥ 12 bis < 18 Jahre gezeigt. In dieser Subgruppe (N=42) betrug der LS-Mittelwert (SE) für die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert -0,149 (0,063) mmol/L (95% KI -0,276, -0,021) oder -0,460 (0,195) mg/dL (95% KI: -0,856, -0,065); p = 0,0238.

Subgruppen nach Geschlecht:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Sucroferric Oxyhydroxide in beiden Geschlechtsgruppen beobachtet.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
		Weiblich	Männlich
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 34)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 31)
mmol/L	n	34	31
	LS Mean (SE) ¹	-0,177 (0,096)	-0,026 (0,130)
	95% KI	(-0,373, 0,018)	(-0,294, 0,242)
	p-Wert	0,0738	0,8408
mg/dL	n	34	31
	LS Mean (SE) ¹	-0,549 (0,296)	-0,082 (0,404)
	95% KI	(-1,155, 0,056)	(-0,912, 0,748)
	p-Wert	0,0738	0,8408

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferic Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „weibliche Patienten“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
				der Phase 1
Einheit	Statistik	weiblich	weiblich	weiblich
		Sucroferic	Sucroferic	Sucroferic
		Oxyhydroxide (N =	Oxyhydroxide (N =	Oxyhydroxide (N =
		34)	34)	34)
mmol/L	n	34	34	34
	Mittelwert (SD)	2,03 (0,508)	1,81 (0,546)	-0,22 (0,460)
	Median	2,02	1,73	-0,23
	Q1, Q3	1,68, 2,35	1,39, 2,23	-0,48, 0,08
	Min, Max	1,0, 3,3	1,0, 3,5	-1,1, 1,1
	LS Mean (SE)¹			-0,177 (0,096)
	95% KI			(-0,373, 0,018)
	p-Wert			0,0738
mg/dL	n	34	34	34
	Mittelwert (SD)	6,29 (1,571)	5,62 (1,691)	-0,67 (1,424)
	Median	6,25	5,34	-0,70
	Q1, Q3	5,20, 7,28	4,30, 6,90	-1,49, 0,25
	Min, Max	3,1, 10,3	3,2, 10,8	-3,5, 3,4
	LS Mean (SE)¹			-0,549 (0,296)
	95% KI			(-1,155, 0,056)
	p-Wert			0,0738

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;

KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei den weiblichen Patienten (N=34) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,177 (0,096) mmol/L (95% KI: -0,373, 0,018) oder -0,549 (0,296) mg/dL (95% KI: -1,155, 0,056) (siehe Tabelle 4-71).

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „männliche Patienten“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		männlich	männlich	männlich
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	Sucroferric
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	Oxyhydroxide
		(N = 31)	(N = 31)	(N = 31)
mmol/L	n	31	31	31
	Mittelwert (SD)	2,14 (0,593)	2,01 (0,730)	-0,13 (0,519)
	Median	2,03	1,80	-0,10
	Q1, Q3	1,65, 2,45	1,49, 2,24	-0,42, 0,17
	Min, Max	1,2, 3,7	1,1, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,026 (0,130)
	95% KI			(-0,294, 0,242)
	p-Wert			0,8408
mg/dL	n	31	31	31
	Mittelwert (SD)	6,62 (1,837)	6,22 (2,260)	-0,40 (1,606)
	Median	6,28	5,57	-0,31
	Q1, Q3	5,11, 7,59	4,61, 6,94	-1,30, 0,53
	Min, Max	3,8, 11,4	3,5, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,082 (0,404)
	95% KI			(-0,912, 0,748)
	p-Wert			0,8408

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;

KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei den männlichen Patienten (N=31) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,026 (0,130) mmol/L (95% KI: -0,294, 0,242) oder -0,082 (0,404) mg/dL (95% KI: -0,912, 0,748) (siehe Tabelle 4-72).

Subgruppen nach Region:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Sucroferric Oxyhydroxide in beiden Subgruppen nach geografischen Regionen beobachtet; eine statistisch signifikante Verringerung der Serumphosphatspiegel wurde in der Subgruppe der Patienten aus der geografischen Region US erreicht.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach geografischer Region

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Population: FAS-Population		US	Nicht-US
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 38)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 27)
mmol/L	n	38	27
	LS Mean (SE) ¹	-0,214 (0,103)	-0,060 (0,139)
	95% KI	(-0,424, -0,005)	(-0,348, 0,228)
	p-Wert	0,0450	0,6703
mg/dL	n	38	27
	LS Mean (SE) ¹	-0,664 (0,319)	-0,185 (0,430)
	95% KI	(-1,312, -0,016)	(-1,077, 0,706)
	p-Wert	0,0450	0,6703

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;
KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei den Patienten aus der Region US (N=38) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,214 (0,103) mmol/L (95% KI: -0,424, -0,005) oder -0,664 (0,319) mg/dL (95% KI: -1,312, -0,016) (siehe Tabelle 4-74).

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „US“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		US	US	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	(Baseline) zum Ende
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	der Phase 1
		(N = 38)	(N = 38)	US
		(N = 38)	(N = 38)	Sucroferric
		(N = 38)	(N = 38)	Oxyhydroxide
mmol/L	n	38	38	38
	Mittelwert (SD)	2,03 (0,551)	1,80 (0,538)	-0,23 (0,473)
	Median	2,00	1,58	-0,36
	Q1, Q3	1,61, 2,36	1,42, 2,20	-0,55, 0,03
	Min, Max	1,0, 3,7	1,0, 3,1	-1,2, 1,1
	LS Mean (SE)¹			-0,214 (0,103)
	95% KI			(-0,424, -0,005)
	p-Wert			0,0450
mg/dL	n	38	38	38
	Mittelwert (SD)	6,28 (1,707)	5,56 (1,665)	-0,72 (1,464)
	Median	6,19	4,89	-1,10
	Q1, Q3	4,98, 7,31	4,40, 6,81	-1,70, 0,09
	Min, Max	3,1, 11,4	3,2, 9,7	-3,6, 3,4
	LS Mean (SE)¹			-0,664 (0,319)
	95% KI			(-1,312, -0,016)
	p-Wert			0,0450

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;

KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Bei den Patienten aus der Region nicht-US (N=27) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,060 (0,139) mmol/L (95% KI: (-0,348, 0,228) oder -0,185 (0,430) mg/dL (95% KI: -1,077, 0,706) (siehe Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „nicht-US“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		nicht-US	nicht-US	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	Sucroferric
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	Oxyhydroxide
		(N = 27)	(N = 27)	(N = 27)
mmol/L	n	27	27	27
	Mittelwert (SD)	2,16 (0,545)	2,06 (0,750)	-0,10 (0,504)
	Median	2,07	1,88	-0,10
	Q1, Q3	1,75, 2,53	1,53, 2,31	-0,24, 0,16
	Min, Max	1,2, 3,3	1,1, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,060 (0,139)
	95% KI			(-0,348, 0,228)
	p-Wert			0,6703
mg/dL	n	27	27	27
	Mittelwert (SD)	6,68 (1,689)	6,39 (2,321)	-0,30 (1,562)
	Median	6,41	5,82	-0,31
	Q1, Q3	5,42, 7,83	4,74, 7,15	-0,74, 0,50
	Min, Max	3,8, 10,3	3,5, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,185 (0,430)
	95% KI			(-1,077, 0,706)
	p-Wert			0,6703

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Subgruppen nach Dialysestatus:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Sucroferric Oxyhydroxide in beiden Subgruppen nach Krankheitslast (Dialysestatus) beobachtet.

- Bei den dialysepflichtigen Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=50) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,110 (0,113) mmol/L (95% KI: (-0,337, 0,117) oder -0,341 (0,349) mg/dL (95% KI: -1,044, 0,361) (siehe Tabelle 4-77).
- Bei den Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht dialysepflichtig waren (N=15) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,104 (0,078) mmol/L (95% KI: -0,281, 0,072) oder -0,323 (0,241) mg/dL (95% KI: -0,869, 0,222) (siehe Tabelle 4-78).

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	Dialysepflichtig Sucroferric Oxyhydroxide (N = 50)	Nicht dialysepflichtig Sucroferric Oxyhydroxide (N = 15)
mmol/L	n	50	15
	LS Mean (SE) ¹	-0,110 (0,113)	-0,104 (0,078)
	95% KI	(-0,337, 0,117)	(-0,281, 0,072)
	p-Wert	0,3329	0,2129
mg/dL	n	50	15
	LS Mean (SE) ¹	-0,341 (0,349)	-0,323 (0,241)
	95% KI	(-1,044, 0,361)	(-0,869, 0,222)
	p-Wert	0,3329	0,2129

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;
KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Dialysepflichtig“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		Dialysepflichtig	Dialysepflichtig	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	Dialysepflichtig
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	Sucroferric
		(N = 50)	(N = 50)	Oxyhydroxide
		(N = 50)	(N = 50)	(N = 50)
mmol/L	n	50	50	50
	Mittelwert (SD)	2,15 (0,592)	1,94 (0,713)	-0,21 (0,537)
	Median	2,10	1,80	-0,27
	Q1, Q3	1,68, 2,53	1,45, 2,29	-0,55, 0,08
	Min, Max	1,0, 3,7	1,0, 4,8	-1,2, 1,6
	LS Mean (SE)¹			-0,110 (0,113)
	95% KI			(-0,337, 0,117)
	p-Wert			0,3329
mg/dL	n	50	50	50
	Mittelwert (SD)	6,67 (1,833)	6,00 (2,208)	-0,66 (1,662)
	Median	6,50	5,56	-0,82
	Q1, Q3	5,20, 7,83	4,49, 7,09	-1,70, 0,25
	Min, Max	3,1, 11,4	3,2, 15,0	-3,6, 4,9
	LS Mean (SE)¹			-0,341 (0,349)
	95% KI			(-1,044, 0,361)
	p-Wert			0,3329

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;

KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Nicht dialysepflichtig“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		Nicht dialysepflichtig	Nicht dialysepflichtig	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Sucroferric	Sucroferric	Sucroferric
		Oxyhydroxide	Oxyhydroxide	Oxyhydroxide
		(N = 15)	(N = 15)	(N = 15)
mmol/L	n	15	15	15
	Mittelwert (SD)	1,84 (0,261)	1,80 (0,304)	-0,04 (0,226)
	Median	1,87	1,78	-0,03
	Q1, Q3	1,62, 2,07	1,52, 1,97	-0,17, 0,13
	Min, Max	1,4, 2,2	1,4, 2,4	-0,5, 0,4
	LS Mean (SE)¹			-0,104 (0,078)
	95% KI			(-0,281, 0,072)
	p-Wert			0,2129
mg/dL	n	15	15	15
	Mittelwert (SD)	5,70 (0,807)	5,57 (0,940)	-0,13 (0,700)
	Median	5,79	5,51	-0,09
	Q1, Q3	5,02, 6,41	4,71, 6,10	-0,53, 0,40
	Min, Max	4,4, 6,8	4,3, 7,3	-1,5, 1,1
	LS Mean (SE)¹			-0,323 (0,241)
	95% KI			(-0,869, 0,222)
	p-Wert			0,2129

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Sensitivitätsanalyse der Subgruppen:

Auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse wurde folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse für die Subgruppen durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe ist in Tabelle 4-79 nach Krankheitslast (Dialysestatus) zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ähnliche und konsistente Ergebnisse wie die in der ursprünglichen Hauptanalyse.

Es wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe für Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung in einer Dialysebehandlung waren, gezeigt. In dieser Subgruppe (N=50) betrug der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert -0,174 (0,083) mmol/L (95% KI -0,340, -0,008) oder -0,539 (0,256) mg/dL (95% KI: -1,054, -0,024); p = 0,0408.

Für die Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe konnte keine statistisch signifikante Veränderung der Serumphosphatspiegel von dem Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 bzw Phase 2 bei Patienten gezeigt werden, die zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht dialysepflichtig waren.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Population: FAS-Population			
Sensitivitätsanalyse 4			
Einheit	Statistik	Dialysepflichtig	Nicht dialysepflichtig
		Sucroferric Oxyhydroxide (N = 50)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 15)
mmol/L	n	50	15
	Mittelwert (SD)	-0,21 (0,537)	-0,04 (0,226)
	Median	-0,27	-0,03
	Q1, Q3	-0,55, 0,08	-0,17, 0,13
	Min, Max	-1,2 1,6	-0,5, 0,4
	LS Mean (SE) ¹	-0,174 (0,083)	-0,042 (0,080)
	95% KI	(-0,340, -0,008)	(-0,221, 0,137)
	p-Wert ²	0,0408	0,6137
mg/dL	n	50	15
	Mittelwert (SD)	-0,66 (1,662)	-0,13 (0,700)
	Median	-0,82	-0,09
	Q1, Q3	-1,70, 0,25	-0,53, 0,40
	Min, Max	-3,6, 4,9	-1,5, 1,1
	LS Mean (SE) ¹	-0,539 (0,256)	-0,129 (0,248)
	95% KI	(-1,054, -0,024)	(-0,683, 0,424)
	p-Wert ²	0,0408	0,6137

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe

Subgruppen nach Alter:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Kalziumacetat nur in den Altersgruppen von ≥ 2 bis < 6 Jahren und ≥ 6 bis < 12 Jahren beobachtet. Die Daten zeigen eine Erhöhung der Serumphosphatspiegel bei Kalziumacetat in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren. Auf Grund der geringen Patientenzahlen waren die Ergebnisse für diese Subgruppenanalysen statistisch nicht signifikant.

- Bei Patienten in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=1) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -1,390 (0,000) oder -4,303 (0,000) mg/dL (siehe Tabelle 4-81).
- Bei Patienten in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=4) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,121 (0,714) mmol/L (95% KI: -9,188, 8,946) oder -0,374 (2,209) mg/dL (95% KI: -28,445, 27,697) (siehe Tabelle 4-82).
- Bei Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=10) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,017 (0,174) mmol/L (95% KI: -0,408, 0,443) oder 0,053 (0,538) mg/dL (95% KI: -1,264, 1,371) (siehe Tabelle 4-83).

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1		
Population: FAS-Population		≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 6 bis < 12 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre
Einheit	Statistik	Kalziumacetat (N = 1)	Kalziumacetat (N = 4)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	1	4	10
	LS Mean (SE) ¹	-1,390 (0,000)	-0,121 (0,714)	0,017 (0,174)
	95% KI	(na, na)	(-9,188, 8,946)	(-0,408, 0,443)
	p-Wert	na	0,8933	0,9241
mg/dL	n	1	4	10
	LS Mean (SE) ¹	-4,303 (0,000)	-0,374 (2,209)	0,053 (0,538)
	95% KI	(na, na)	(-28,445, 27,697)	(-1,264, 1,371)
	p-Wert	na	0,8933	0,9241

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
 Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;
 KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = Nicht ermittelbar

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 2 bis < 6 Jahre	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	der Phase 1
		(N = 1)	(N = 1)	Kalziumacetat
		(N = 1)	(N = 1)	(N = 1)
mmol/L	n	1	1	1
	Mittelwert (SD)	1,94	0,55	-1,39
	Median	1,94	0,55	-1,39
	Q1, Q3	1,94, 1,94	0,55, 0,55	-1,39, -1,39
	Min, Max	1,9, 1,9	0,6, 0,6	-1,4, -1,4
	LS Mean (SE)¹			-1,390 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na
mg/dL	n	1	1	1
	Mittelwert (SD)	6,01	1,70	-4,30
	Median	6,01	1,70	-4,30
	Q1, Q3	6,01, 6,01	1,70, 1,70	-4,30, -4,30
	Min, Max	6,0, 6,0	1,7, 1,7	-4,3, -4,3
	LS Mean (SE)¹			-4,303 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		≥ 6 bis < 12 Jahre	≥ 6 bis < 12 Jahre	der Phase 1
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)
mmol/L	n	4	4	4
	Mittelwert (SD)	2,33 (1,250)	2,56 (1,002)	0,23 (1,442)
	Median	2,31	2,49	-0,16
	Q1, Q3	1,41, 3,26	1,71, 3,41	-0,63, 1,08
	Min, Max	0,9, 3,8	1,6, 3,7	-1,1, 2,3
	LS Mean (SE)¹			-0,121 (0,714)
	95% KI			(-9,188, 8,946)
	p-Wert			0,8933
mg/dL	n	4	4	4
	Mittelwert (SD)	7,22 (3,869)	7,92 (3,103)	0,70 (4,465)
	Median	7,15	7,69	-0,50
	Q1, Q3	4,35, 10,09	5,29, 10,54	-1,95, 3,34
	Min, Max	2,7, 11,9	5,0, 11,3	-3,3, 7,1
	LS Mean (SE)¹			-0,374 (2,209)
	95% KI			(-28,445, 27,697)
	p-Wert			0,8933

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		≥ 12 bis < 18 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	der Phase 1
		(N = 10)	(N = 10)	Kalziumacetat
		≥ 12 bis < 18 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre	(N = 10)
mmol/L	n	10	10	10
	Mittelwert (SD)	2,11 (0,392)	2,13 (0,560)	0,03 (0,432)
	Median	2,09	1,92	-0,06
	Q1, Q3	1,86, 2,29	1,78, 2,29	-0,20, 0,06
	Min, Max	1,5, 2,9	1,5, 3,2	-0,5, 1,1
	LS Mean (SE)¹			0,017 (0,174)
	95% KI			(-0,408, 0,443)
	p-Wert			0,9241
mg/dL	n	10	10	10
	Mittelwert (SD)	6,52 (1,214)	6,60 (1,733)	0,08 (1,338)
	Median	6,47	5,94	-0,19
	Q1, Q3	5,76, 7,09	5,51, 7,09	-0,62, 0,19
	Min, Max	4,6, 9,0	4,7, 9,9	-1,6, 3,3
	LS Mean (SE)¹			0,053 (0,538)
	95% KI			(-1,264, 1,371)
	p-Wert			0,9241

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Sensitivitätsanalyse der Subgruppen:

Auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse wurde folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse für die Subgruppen durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe ist in Tabelle 4-84 nach Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ähnliche und konsistente Ergebnisse wie die in der Hauptanalyse. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Kalziumacetat nur in der Altersgruppe ≥ 2 bis < 6 Jahre beobachtet. Die Daten zeigen eine Erhöhung der Serumphosphatspiegel bei Kalziumacetat in den Altersgruppen ≥ 6 bis ≤ 12 Jahre und ≥ 12 bis < 18 Jahre. Auf Grund der geringen Patientenzahlen waren die Ergebnisse für diese Subgruppenanalysen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1		
Population: FAS-Population				
Sensitivitätsanalyse		≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 6 bis ≤ 12 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre
Einheit	Statistik	Kalziumacetat (N = 1)	Kalziumacetat (N = 4)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	1	4	10
	Mittelwert (SD)	-1,39	0,23 (1,442)	0,03 (0,432)
	Median	-1,39	-0,16	-0,06
	Q1, Q3	-1,39, -1,39	-0,63, 1,08	-0,20, 0,06
	Min, Max	-1,4, -1,4	-1,1, 2,3	-0,5, 1,1
	LS Mean (SE) ¹	-1,390 (0,000)	0,042 (0,000)	0,018 (0,190)
	95% KI	(na, na)	(na, na)	(-0,472, 0,507)
	p-Wert ²	na	na	0,9302
mg/dL	n	6	4	10
	Mittelwert (SD)	-4,30	0,72 (2,136)	0,08 (1,338)
	Median	-4,30	-0,50	-0,19
	Q1, Q3	-4,30, -4,30	-1,95, 3,34	-0,62, 0,19
	Min, Max	-4,3, -4,3	-3,3, 7,1	-1,6, 3,3
	LS Mean (SE) ¹	-4,303 (0,000)	0,129 (0,000)	0,054 (0,589)
	95% KI	(na, na)	(na, na)	(-1,460, 1,568)
	p-Wert ²	na	na	0,9302

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Subgruppen nach Geschlecht:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Kalziumacetat nur in der männlichen Subgruppe beobachtet. Die Daten zeigen eine Erhöhung der Serumphosphatspiegel bei Kalziumacetat in der weiblichen Subgruppe. Auf Grund der geringen Patientenzahlen waren die Ergebnisse für diese Subgruppenanalysen statistisch nicht signifikant.

- Bei den weiblichen Patienten (N=10) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,194 (0,233) mmol/L (95% KI: -0,376, 0,765) oder 0,601 (0,722) mg/dL (95% KI: -1,165, 2,367) (siehe Tabelle 4-86).
- Bei den männlichen Patienten (N=5) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -1,152 (0,000) mmol/L oder -3,568 (0,000) mg/dL (siehe Tabelle 4-87).

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	Weiblich Kalziumacetat (N = 10)	Männlich Kalziumacetat (N = 5)
mmol/L	n	10	5
	LS Mean (SE) ¹	0,194 (0,233)	-1,152 (0,000)
	95% KI	(-0,376, 0,765)	(na, na)
	p-Wert	0,4366	na
mg/dL	n	10	5
	LS Mean (SE) ¹	0,601 (0,722)	-3,568 (0,000)
	95% KI	(-1,165, 2,367)	(na, na)
	p-Wert	0,4366	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler;
KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten, na = nicht ermittelbar

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „weibliche Patienten“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		weiblich	weiblich	weiblich
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 10)	(N = 10)	(N = 10)
mmol/L	n	10	10	10
	Mittelwert (SD)	2,12 (0,810)	2,31 (0,720)	0,18 (0,762)
	Median	1,94	2,10	-0,05
	Q1, Q3	1,77, 2,42	1,80, 2,97	-0,19, 0,06
	Min, Max	0,9, 3,8	1,5, 3,7	-0,3, 2,3
	LS Mean (SE)¹			0,194 (0,233)
	95% KI			(-0,376, 0,765)
	p-Wert			0,4366
mg/dL	n	10	10	10
	Mittelwert (SD)	6,57 (2,508)	7,14 (2,229)	0,56 (2,359)
	Median	6,01	6,50	-0,15
	Q1, Q3	5,48, 7,49	5,57, 9,20	-0,59, 0,19
	Min, Max	2,7, 11,9	4,7, 11,3	-0,8, 7,1
	LS Mean (SE)¹			0,601 (0,722)
	95% KI			(-1,165, 2,367)
	p-Wert			0,4366

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „männliche Patienten“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		männlich	männlich	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 5)	(N = 5)	(N = 5)
mmol/L	n	5	5	5
	Mittelwert (SD)	2,22 (0,288)	1,81 (0,945)	-0,41 (0,957)
	Median	2,13	1,78	-0,51
	Q1, Q3	2,05, 2,29	1,61, 1,90	-1,07, -0,15
	Min, Max	1,9, 2,7	0,6, 3,2	-1,4, 1,1
	LS Mean (SE)¹			-1,152 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na
mg/dL	n	5	5	5
	Mittelwert (SD)	6,87 (0,892)	5,60 (2,924)	-1,27 (2,963)
	Median	6,59	5,51	-1,58
	Q1, Q3	6,35, 7,09	4,98, 5,88	-3,31, -0,46
	Min, Max	6,0, 8,3	1,7, 9,9	-4,3, 3,3
	LS Mean (SE)¹			-3,568 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten, na = nicht ermittelbar

Subgruppen nach Region:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Kalziumacetat in beiden Subgruppen nach geografischen Regionen beobachtet. Auf Grund der geringen Patientenzahlen waren die Ergebnisse für diese Subgruppenanalysen statistisch nicht signifikant.

- Bei den Patienten aus der Region US (N=11) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,420 (0,330) mmol/L (95% KI: -1,227, 0,387) oder -1,300 (1,021) mg/dL (95% KI: -3,799, 1,199) (siehe Tabelle 4-89).
- Bei den Patienten aus der Region nicht-US (N=4) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,059 (0,090) mmol/L (95% KI: -1,199, 1,082) oder -0,182 (0,278) mg/dL (95% KI: -3,713, 3,350) (siehe Tabelle 4-90).

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach geografischer Region

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	US Kalziumacetat (N = 11)	Nicht-US Kalziumacetat (N = 4)
mmol/L	n	11	4
	LS Mean (SE) ¹	-0,420 (0,330)	-0,059 (0,090)
	95% KI	(-1,227, 0,387)	(-1,199, 1,082)
	p-Wert	0,2503	0,6311
mg/dL	n	11	4
	LS Mean (SE) ¹	-1,300 (1,021)	-0,182 (0,278)
	95% KI	(-3,799, 1,199)	(-3,713, 3,350)
	p-Wert	0,2503	0,6311

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „US“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
				der Phase 1
Einheit	Statistik	US	US	US
		Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 11)	(N = 11)	(N = 11)
mmol/L	n	11	11	11
	Mittelwert (SD)	2,29 (0,733)	2,29 (0,894)	0,01 (1,000)
	Median	2,20	2,26	-0,16
	Q1, Q3	1,94, 2,68	1,78, 3,16	-0,51, 0,35
	Min, Max	0,9, 3,8	0,6, 3,7	-1,4, 2,3
	LS Mean (SE)¹			-0,420 (0,330)
	95% KI			(-1,227, 0,387)
	p-Wert			0,2503
mg/dL	n	11	11	11
	Mittelwert (SD)	7,08 (2,269)	7,10 (2,769)	0,02 (3,096)
	Median	6,81	7,00	-0,50
	Q1, Q3	6,01, 8,30	5,51, 9,78	-1,58, 1,08
	Min, Max	2,7, 11,9	1,7, 11,3	-4,3, 7,1
	LS Mean (SE)¹			-1,300 (1,021)
	95% KI			(-3,799, 1,199)
	p-Wert			0,2503

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „nicht-US“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		nicht-US	nicht-US	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	der Phase 1
		(N = 4)	(N = 4)	nicht-US
		Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)
mmol/L	n	4	4	4
	Mittelwert (SD)	1,79 (0,237)	1,72 (0,170)	-0,07 (0,120)
	Median	1,82	1,73	-0,06
	Q1, Q3	1,63, 1,96	1,59, 1,85	-0,18, 0,03
	Min, Max	1,5, 2,1	1,5, 1,9	-0,2, 0,0
	LS Mean (SE)¹			-0,059 (0,090)
	95% KI			(-1,199, 1,082)
	p-Wert			0,6311
mg/dL	n	4	4	4
	Mittelwert (SD)	5,54 (0,735)	5,32 (0,526)	-0,22 (0,372)
	Median	5,62	5,36	-0,19
	Q1, Q3	5,03, 6,05	4,91, 5,73	-0,54, 0,09
	Min, Max	4,6, 6,3	4,7, 5,9	-0,6, 0,1
	LS Mean (SE)¹			-0,182 (0,278)
	95% KI			(-3,713, 3,350)
	p-Wert			0,6311

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Sensitivitätsanalyse der Subgruppen:

Auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse wurde folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse für die Subgruppen durchgeführt:

1. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe ist in Tabelle 4-91 nach geografischer Region zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ähnliche und konsistente Ergebnisse wie die in der ursprünglichen Hauptanalyse.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach geografischer Region

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Population: FAS-Population			
Sensitivitätsanalyse			
Einheit	Statistik	US	Nicht US
		Kalziumacetat (N = 11)	Kalziumacetat (N = 4)
mmol/L	n	11	4
	Mittelwert (SD)	0,01 (1,000)	-0,07 (0,120)
	Median	-0,16	-0,06
	Q1, Q3	-0,51, 0,35	-0,18, 0,03
	Min, Max	-1,4, 2,3	-0,2, 0,0
	LS Mean (SE) ¹	-0,073 (0,259)	-0,049 (0,000)
	95% KI	(-0,685, 0,539)	(na, na)
	p-Wert ²	0,7856	na
	mg/dL	N	11
Mittelwert (SD)		0,02 (3,096)	-0,22 (0,372)
Median		-0,50	-0,19
Q1, Q3		-1,58, 1,08	-0,54, 0,09
Min, Max		-4,3, 7,1	-0,6, 0,1
LS Mean (SE) ¹		-0,227 (0,801)	-0,151 (0,000)
95% KI		(-2,122, 1,669)	(na, na)
p-Wert ²		0,7856	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten, na = nicht ermittelbar

Subgruppen nach Dialysestatus:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant. Verringerungen der Serumphosphatspiegel wurden bei Kalziumacetat in beiden Subgruppen nach Krankheitslast (Dialysestatus) beobachtet.

- Bei den Patienten in einer Dialysebehandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=14) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,696 (0,358) mmol/L (95% KI: -1,522, 0,130) oder -2,155 (1,109) mg/dL (95% KI: -4,713, 0,403) (siehe Tabelle 4-93).
- Bei den Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in einer Dialysebehandlung waren (N=1) lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,150 (0,000) mmol/L oder -0,464 (0,000) mg/dL (siehe Tabelle 4-94).

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Einheit	Statistik	Dialysepflichtig Kalziumacetat (N = 14)	Nicht dialysepflichtig Kalziumacetat (N = 1)
mmol/L	n	14	1
	LS Mean (SE) ¹	-0,696 (0,358)	-0,150 (0,000)
	95% KI	(-1,522, 0,130)	(na, na)
	p-Wert	0,0880	na
mg/dL	n	14	1
	LS Mean (SE) ¹	-2,155 (1,109)	-0,464 (0,000))
	95% KI	(-4,713, 0,403)	(na, na)
	p-Wert	0,0880	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten, na = nicht ermittelbar

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Dialysepflichtig“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		Dialysepflichtig	Dialysepflichtig	(Baseline) zum Ende
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	Dialysepflichtig
		(N = 14)	(N = 14)	Kalziumacetat
		(N = 14)	(N = 14)	(N = 14)
mmol/L	n	14	14	14
	Mittelwert (SD)	2,16 (0,694)	2,16 (0,832)	-0,01 (0,879)
	Median	2,04	1,88	-0,15
	Q1, Q3	1,86, 2,42	1,66, 2,97	-0,26, 0,06
	Min, Max	0,9, 3,8	0,6, 3,7	-1,4, 2,3
	LS Mean (SE)¹			-0,696 (0,358)
	95% KI			(-1,522, 0,130)
	p-Wert			0,0880
mg/dL	n	14	14	14
	Mittelwert (SD)	6,69 (2,148)	6,68 (2,576)	-0,02 (2,721)
	Median	6,30	5,81	-0,45
	Q1, Q3	5,76, 7,49	5,14, 9,20	-0,80, 0,19
	Min, Max	2,7, 11,9	1,7, 11,3	-4,3, 7,1
	LS Mean (SE)¹			-2,155 (1,109)
	95% KI			(-4,713, 0,403)
	p-Wert			0,0880

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subgruppe „Nicht dialysepflichtig“

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte	Ende von Phase 1	Veränderung von den
Population: FAS-Population		(Baseline)		Ausgangswerten
		(Baseline)		(Baseline) zum Ende
		Nicht dialysepflichtig	Nicht dialysepflichtig	Nicht dialysepflichtig
Einheit	Statistik	Kalziumacetat	Kalziumacetat	Kalziumacetat
		(N = 1)	(N = 1)	(N = 1)
mmol/L	n	1	1	1
	Mittelwert (SD)	2,05	1,90	-0,15
	Median	2,05	1,90	-0,15
	Q1, Q3	2,05, 2,05	1,90, 1,90	-0,15, -0,15
	Min, Max	2,1, 2,1	1,9, 1,9	-0,2, -0,2
	LS Mean (SE)¹			-0,150 (0,000)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na
mg/dL	n	1	1	1
	Mittelwert (SD)	6,35	5,88	-0,46
	Median	6,35	5,88	-0,46
	Q1, Q3	6,35, 6,35	5,88, 5,88	-0,46, -0,46
	Min, Max	6,3, 6,3	5,9, 5,9	-0,5, -0,5
	LS Mean (SE)¹			-0,323 (0,241)
	95% KI			(na, na)
	p-Wert			na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Sensitivitätsanalyse der Subgruppen:

Auf Grund der nicht angemessenen Berücksichtigung der Ungleichverteilung der Altersgruppen im statistischen Modell der Hauptanalyse wurde folgende post-hoc Sensitivitätsanalyse für die Subgruppen durchgeführt:

2. Wiederholung der Hauptanalyse in der FAS-Population und der Per-Protocol-Population mit einem Mixed Model, ähnlich dem in der Primäranalyse verwendeten, allerdings inklusive Alter als kontinuierliche statt kategorialer Variable.

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten (Baseline) bis zum Ende der Phase 1 in der Kalziumacetat ist in Tabelle 4-95 nach Krankheitslast (Dialysestatus) zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ähnliche und konsistente Ergebnisse wie die in der ursprünglichen Hauptanalyse. Für die nicht dialysepflichtige Kalziumacetat-Gruppe konnte kein p-Wert ermittelt werden (N=1).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Sensitivitätsanalyse nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 1	
Population: FAS-Population			
Sensitivitätsanalyse			
Einheit	Statistik	Dialysepflichtig	Nicht dialysepflichtig
		Kalziumacetat (N = 14)	Kalziumacetat (N = 1)
mmol/L	n	14	1
	Mittelwert (SD)	-0,01 (0,879)	-0,15
	Median	-0,15	-0,15
	Q1, Q3	-0,26, 0,06	-0,15, -0,15
	Min, Max	-1,4, 2,3	-0,2, -0,2
	LS Mean (SE) ¹	-0,438 (0,286)	-0,150 (0,000)
	95% KI	(-1,085, 0,208)	(na, na)
	p-Wert ²	0,1595	na
mg/dL	n	14	1
	Mittelwert (SD)	-0,02 (2,721)	-0,46
	Median	-0,45	-0,46
	Q1, Q3	-0,80, 0,19	-0,46, -0,46
	Min, Max	-4,3, 7,1	-0,5, -0,5
	LS Mean (SE) ¹	-1,357 (0,885)	-0,464 (0,000)
	95% KI	(-3,358, 0,644)	(na, na)
	p-Wert ²	0,1595	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

² LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten, na = nicht ermittelbar

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2

Subgruppen nach Alter:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant.

- Von den Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=6) erreichten N=1 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,150 (0,000) oder -0,464 (0,000) mg/dL. Der N=1 Patient in der Kalziumacetat-Gruppe in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung erreichte das Ende der Phase 2 nicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte für die Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 4-97).
- Von den Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=17) erreichten N=10 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,114 (0,237) mmol/L (95% KI: -0,694, 0,466) oder -0,352 (0,734) mg/dL (95% KI: -2,148, 1,443). Von den N=4 Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung erreichte N=1 Patient das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,139 (0,748) mmol/L (95% KI: -1,969, 1,691) oder -0,430 (2,315) mg/dL (95% KI: -6,095, 5,235). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von 0,025 (0,740) mmol/L (95% KI: -1,786, 1,836) ($p = 0,9740$) oder 0,078 (2,291) mg/dL (95% KI: -5,529, 5,685) ($p = 0,9740$) zugunsten der Kalziumacetat-Gruppe (siehe Tabelle 4-96, Tabelle 4-98).
- Von den Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (N=42) erreichten N=25 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,099 (0,102) mmol/L (95% KI: -0,308, 0,110) oder -0,307 (0,314) mg/dL (95% KI: -0,954, 0,341). Von den N=10 Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung erreichten N=5 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,336 (0,225) mmol/L (95% KI: -0,127, 0,799) oder 1,039 (0,696) mg/dL (95% KI: -0,394, 2,473). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von -0,435 (0,253) mmol/L (95% KI: -0,956, 0,086) ($p = 0,0981$) oder -1,346 (0,783) mg/dL

(95% KI: -2,959, 0,267) ($p = 0,0981$) zugunsten der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (siehe Tabelle 4-96, Tabelle 4-99).

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

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2					
Population: FAS-Population		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre	
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 6)	Kalziumacetat (N = 1)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 17)	Kalziumacetat (N = 4)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 42)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	1	0	10	1	25	5
	LS Mean (SE) ¹	-0,150 (0,000)	na	-0,114 (0,237)	-0,139 (0,748)	-0,099 (0,102)	0,336 (0,225)
	95% KI	(na, na)	(na, na)	(-0,694, 0,466)	(-1,969, 1,691)	(-0,308, 0,110)	(-0,127, 0,799)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	na (na)		0,025 (0,740)		-0,435 (0,253)	
	95% KI	(na, na)		(-1,786, 1,836)		(-0,956, 0,086)	
	p-Wert	na		0,9740		0,0981	
mg/dL	n	1	0	10	1	25	5
	LS Mean (SE) ¹	-0,464 (0,000)	na	-0,352 (0,734)	-0,430 (2,315)	-0,307 (0,314)	1,039 (0,696)
	95% KI	(na, na)	(na, na)	(-2,148, 1,443)	(-6,095, 5,235)	(-0,954, 0,341)	(-0,394, 2,473)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	na (na)		0,078 (2,291)		-1,346 (0,783)	
	95% KI	(na, na)		(-5,529, 5,685)		(-2,959, 0,267)	
	p-Wert	na		0,9740		0,0981	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.
 Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Einheit	Statistik	≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 2 bis < 6 Jahre	
		Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 6)	Kalziumacetat (N = 1)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 6)	Kalziumacetat (N = 1)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 6)	Kalziumacetat (N = 1)
mmol/L	n	6	1	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	2,37 (0,644)	1,94	2,51	na	-0,15	na
	Median	2,43	1,94	2,51	na	-0,15	na
	Q1, Q3	2,00, 2,96	1,94, 1,94	2,51, 2,51	na, na	-0,15, -0,15	na, na
	Min, Max	1,4, 3,0	1,9, 1,9	2,5, 2,5	na, na	-0,2, -0,2	na, na
	LS Mean (SE)¹					-0,150 (0,000)	na (na)
	95% KI					(na, na)	(na, na)
	p-Wert					na	na
mg/dL	n	6	1	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	7,33 (1,992)	6,01	7,77	na	-0,46	na
	Median	7,51	6,01	7,77	na	-0,46	na
	Q1, Q3	6,19, 9,16	6,01, 6,01	7,77, 7,77	na, na	-0,46, -0,46	na, na
	Min, Max	4,2, 9,4	6,0, 6,0	7,8, 7,8	na, na	-0,5, -0,5	na, na
	LS Mean (SE)¹					-0,464 (0,000)	na (na)
	95% KI					(na, na)	(na, na)
	p-Wert					na	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Population: FAS-Population		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre	
Einheit	Statistik	Sucroferri Oxyhydroxide (N = 17)	Kalziumacetat (N = 4)	Sucroferri Oxyhydroxide (N = 17)	Kalziumacetat (N = 4)	Sucroferri Oxyhydroxide (N = 17)	Kalziumacetat (N = 4)
mmol/L	n	17	4	10	1	10	1
	Mittelwert (SD)	2,24 (0,608)	2,33 (1,250)	1,76 (0,589)	1,52	-0,20 (0,700)	-0,42
	Median	2,20	2,31	1,63	1,52	-0,06	-0,42
	Q1, Q3	1,97, 2,45	1,41, 3,26	1,39, 2,23	1,52, 1,52	-0,26, 0,26	-0,42, -0,42
	Min, Max	1,0, 3,7	0,9, 3,8	0,7, 2,6	1,5, 1,5	-1,9, 0,4	-0,4, -0,4
	LS Mean (SE)¹					-0,114 (0,237)	-0,139 (0,748)
	95% KI					(-0,694, 0,466)	(-1,969, 1,691)
	p-Wert					na	na
mg/dL	n	17	4	10	1	10	1
	Mittelwert (SD)	6,93 (1,883)	7,22 (3,869)	5,46 (1,823)	4,71	-0,62 (2,169)	-1,30
	Median	6,81	7,15	5,05	4,71	-0,17	-1,30
	Q1, Q3	6,10, 7,59	4,35, 10,09	4,30, 6,90	4,71, 4,71	-0,80, 0,80	-1,30, -1,30
	Min, Max	3,1, 11,4	2,7, 11,9	2,3, 8,1	4,7, 4,7	-5,9, 1,3	-1,3, -1,3
	LS Mean (SE)¹					-0,352 (0,734)	-0,430 (2,315)
	95% KI					(-2,148, 1,443)	(-6,095, 5,235)
	p-Wert					na	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Einheit	Statistik	≥ 12 bis < 18 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre	
		Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 42)	Kalziumacetat (N = 10)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 42)	Kalziumacetat (N = 10)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 42)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	42	10	25	5	25	5
	Mittelwert (SD)	1,98 (0,491)	2,11 (0,392)	1,73 (0,466)	2,22 (0,717)	-0,05 (0,501)	0,20 (0,588)
	Median	1,92	2,09	1,64	2,04	-0,05	0,27
	Q1, Q3	1,62, 2,26	1,86, 2,29	1,39, 2,07	1,78, 2,81	-0,42, 0,29	-0,27, 0,52
	Min, Max	1,2, 3,3	1,5, 2,9	0,9, 2,6	1,4, 3,1	-1,4, 0,7	-0,5, 1,0
	LS Mean (SE)¹					-0,099 (0,102)	0,336 (0,225)
	95% KI					(-0,308, 0,110)	(-0,127, 0,799)
p-Wert					na	na	
mg/dL	n	42	10	25	5	25	5
	Mittelwert (SD)	6,12 (1,522)	6,52 (1,214)	5,34 (1,443)	6,88 (2,219)	-0,16 (1,551)	0,63 (1,821)
	Median	5,94	6,47	5,08	6,32	-0,15	0,84
	Q1, Q3	5,02, 7,00	5,76, 7,09	4,30, 6,41	5,51, 8,70	-1,30, 0,90	-0,84, 1,61
	Min, Max	3,8, 10,3	4,6, 9,0	2,7, 8,0	4,3, 9,6	-4,3, 2,3	-1,5, 3,0
	LS Mean (SE)¹					-0,307 (0,314)	1,039 (0,696)
	95% KI					(-0,954, 0,341)	(-0,394, 2,473)
p-Wert					na	na	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)				Veränderung von den	
Population: FAS-Population		≥ 6 bis < 18 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre		Ausgangswerten (Baseline) zum Ende	
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)
mmol/L	n	59	14	35	6	35	6
	Mittelwert (SD)	2,05 (0,536)	2,17 (0,692)	1,74 (0,495)	2,11 (0,702)	-0,09 (0,558)	0,10 (0,584)
	Median	2,00	2,09	1,64	1,91	-0,05	0,00
	Q1, Q3	1,68, 2,35	1,86, 2,42	1,39, 2,09	1,52, 2,81	-0,42, 0,29	-0,42, 0,52
	Min, Max	1,0, 3,7	0,9, 3,8	0,7, 2,6	1,4, 3,1	-1,9, 0,7	-0,5, 1,0
	LS Mean (SE)¹					-0,108 (0,101)	0,177 (0,226)
	95% KI					(-0,313, 0,098)	(-0,282, 0,635)
	LS Mean Unterschied (SE)¹					-0,284 (0,236)	
	95% KI					(-0,764, 0,195)	
	p-Wert						0,2367

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

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

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahre

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)				Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Population: FAS-Population		≥ 6 bis < 18 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre			
Einheit	Statistik	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 59)	Kalziumacetat (N = 14)
mg/dL	n	59	14	35	6	35	6		
	Mittelwert (SD)	6,35 (1,658)	6,72 (2,141)	5,38 (1,533)	6,52 (2,174)	-0,29 (1,729)	0,30 (1,808)		
	Median	6,19	6,47	5,08	5,91	-0,15	0,00		
	Q1, Q3	5,20, 7,28	5,76, 7,49	4,30, 6,47	4,71, 8,70	-1,30, 0,90	-1,30, 1,61		
	Min, Max	3,1, 11,4	2,7, 11,9	2,3, 8,1	4,3, 9,6	-5,9, 2,3	-1,5, 3,0		
	LS Mean (SE)¹					-0,333 (0,314)	0,547 (0,699)		
	95% KI					(-0,970, 0,304)	(-0,872, 1,966)		
	LS Mean Unterschied (SE)¹					-0,880 (0,731)			
	95% KI					(-2,365, 0,604)			
	p-Wert							0,2367	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten

Subgruppen nach Geschlecht:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant.

- Von den männlichen Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (N=31) erreichten N=14 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,003 (0,134) mmol/L (95% KI: -0,296, 0,289) oder -0,011 (0,416) mg/dL (95% KI: -0,917, 0,895). Von den N=5 männlichen Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe erreichten N=3 das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,493 (0,287) mmol/L (95% KI: -0,132, 1,117) oder 1,526 (0,887) mg/dL (95% KI: -0,408, 3,459). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für männliche Patienten lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von -0,496 (0,286) mmol/L (95% KI: -1,119, 0,127) ($p = 0,1084$) oder -1,536 (0,886) mg/dL (95% KI: -3,466, 0,393) ($p = 0,1084$) zugunsten der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (siehe Tabelle 4-102, Tabelle 4-103).
- Von den weiblichen Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (N=34) erreichten N=22 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,051 (0,228) mmol/L (95% KI: -0,426, 0,529) oder 0,159 (0,707) mg/dL (95% KI: -1,320, 1,638). Von den N=10 weiblichen Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe erreichten N=3 das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,015 (0,409) mmol/L (95% KI: -0,870, 0,840) oder -0,047 (1,265) mg/dL (95% KI: -2,695, 2,601). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für weibliche Patienten lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von 0,067 (0,365) mmol/L (95% KI: -0,698, 0,831) ($p = 0,8570$) oder 0,206 (1,130) mg/dL (95% KI: -2,160, 2,572) ($p = 0,8570$) zugunsten der Kalziumacetat-Gruppe (siehe Tabelle 4-102, Tabelle 4-104).

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2			
Population: FAS-Population		männlich		weiblich	
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 31)	Kalziumacetat (N = 5)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 34)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	14	3	22	3
	LS Mean (SE) ¹	-0,003 (0,134)	0,493 (0,287)	0,051 (0,228)	-0,015 (0,409)
	95% KI	(-0,296, 0,289)	(-0,132, 1,117)	(-0,426, 0,529)	(-0,870, 0,840)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	-0,496 (0,286)		0,067 (0,365)	
	95% KI	(-1,119, 0,127)		(-0,698, 0,831)	
	p-Wert	0,1084		0,8570	
	mg/dL	n	14	3	22
LS Mean (SE) ¹		-0,011 (0,416)	1,526 (0,887)	0,159 (0,707)	-0,047 (1,265)
95% KI		(-0,917, 0,895)	(-0,408, 3,459)	(-1,320, 1,638)	(-2,695, 2,601)
LS Mean Unterschied (SE)¹		-1,536 (0,886)		0,206 (1,130)	
95% KI		(-3,466, 0,393)		(-2,160, 2,572)	
p-Wert		0,1084		0,8570	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (männlich)

Studie: PA-CL-PED-01						Veränderung von den	
Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Ausgangswerten (Baseline) zum	
		männlich		männlich		männlich	
Einheit	Statistik	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 31)	Kalziumacetat (N = 5)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 31)	Kalziumacetat (N = 5)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 31)	Kalziumacetat (N = 5)
mmol/L	n	31	5	14	3	14	3
	Mittelwert (SD)	2,14 (0,593)	2,22 (0,288)	1,82 (0,399)	2,56 (0,694)	0,01 (0,327)	0,41 (0,628)
	Median	2,03	2,13	1,73	2,81	0,11	0,52
	Q1, Q3	1,65, 2,45	2,05, 2,29	1,55, 2,09	1,78, 3,10	-0,13, 0,20	-0,27, 0,97
	Min, Max	1,2, 3,7	1,9, 2,7	1,2, 2,6	1,8, 3,1	-0,7, 0,5	-0,3, 1,0
	LS Mean (SE)¹					-0,003 (0,134)	0,493 (0,287)
	95% KI					(-0,296, 0,289)	(-0,132, 1,117)
	p-Wert				na	na	
mg/dL	n	31	5	14	3	14	3
	Mittelwert (SD)	6,62 (1,837)	6,87 (0,892)	5,62 (1,235)	7,94 (2,148)	0,04 (1,013)	1,26 (1,943)
	Median	6,28	6,59	5,36	8,70	0,34	1,61
	Q1, Q3	5,11, 7,59	6,35, 7,09	4,80, 6,47	5,51, 9,60	-0,40, 0,62	-0,84, 3,00
	Min, Max	3,8, 11,4	6,0, 8,3	3,7, 8,0	5,5, 9,6	-2,1, 1,6	-0,8, 3,0
	LS Mean (SE)¹					-0,011 (0,416)	1,526 (0,887)
	95% KI					(-0,917, 0,895)	(-0,408, 3,459)
	p-Wert				na	na	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean= least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (weiblich)

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)				Veränderung von den	
Population: FAS-Population		weiblich		weiblich		Ausgangswerten (Baseline) zum Ende	
Einheit	Statistik	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 34)	Kalziumacetat (N = 10)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 34)	Kalziumacetat (N = 10)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 34)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	34	10	22	3	22	3
	Mittelwert (SD)	2,03 (0,508)	2,12 (0,810)	1,72 (0,568)	1,65 (0,348)	-0,17 (0,652)	-0,21 (0,417)
	Median	2,02	1,94	1,65	1,52	-0,19	-0,42
	Q1, Q3	1,68, 2,35	1,77, 2,42	1,36, 2,39	1,38, 2,04	-0,44, 0,42	-0,48, 0,27
	Min, Max	1,0, 3,3	0,9, 3,8	0,7, 2,6	1,4, 2,0	-1,9, 0,7	-0,5, 0,3
	LS Mean (SE)¹					0,051 (0,228)	-0,015 (0,409)
	95% KI					(-0,426, 0,529)	(-0,870, 0,840)
	p-Wert					na	na
mg/dL	n	34	10	22	3	22	3
	Mittelwert (SD)	6,29 (1,571)	6,57 (2,508)	5,33 (1,758)	5,10 (1,077)	-0,51 (2,020)	-0,65 (1,290)
	Median	6,25	6,01	5,09	4,71	-0,57	-1,30
	Q1, Q3	5,20, 7,28	5,48, 7,49	4,21, 7,40	4,27, 6,32	-1,36, 1,30	-1,49, 0,84
	Min, Max	3,1, 10,3	2,7, 11,9	2,3, 8,1	4,3, 6,3	-5,9, 2,3	-1,5, 0,8
	LS Mean (SE)¹					0,159 (0,707)	-0,047 (1,265)
	95% KI					(-1,320, 1,638)	(-2,695, 2,601)
	p-Wert					na	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

Subgruppen nach geografischer Region:

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant.

- Von den Patienten aus den US in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (N=38) erreichten N=22 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,167 (0,147) mmol/L (95% KI: -0,473, 0,139) oder -0,517 (0,454) mg/dL (95% KI: -1,464, 0,431). Von den N=11 Patienten aus den US in der Kalziumacetat-Gruppe erreichten N=3 das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,453 (0,354) mmol/L (95% KI: -0,287, 1,192) oder 1,401 (1,097) mg/dL (95% KI: -0,888, 3,691). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für Patienten aus den US lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von -0,620 (0,381) mmol/L (95% KI: -1,415, 0,176) ($p = 0,1200$) oder -0,517 (0,454) mg/dL (95% KI: -1,464, 0,431) ($p = 0,1200$) zugunsten der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (siehe Tabelle 4-105, Tabelle 4-106).
- Von den Patienten außerhalb den US in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (N=27) erreichten N=14 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,071 (0,160) mmol/L (95% KI: -0,283, 0,424) oder -0,218 (0,497) mg/dL (95% KI: -0,875, 1,312). Von den N=4 Patienten außerhalb den US in der Kalziumacetat-Gruppe erreichten N=3 das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,077 (0,294) mmol/L (95% KI: -0,570, 0,723) oder 0,238 (0,909) mg/dL (95% KI: -1,764, 2,239). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für Patienten außerhalb den US lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von -0,006 (0,234) mmol/L (95% KI: -0,520, 0,508) ($p = 0,9790$) oder -0,019 (0,723) mg/dL (95% KI: -1,611, 1,572) ($p = 0,9790$) zugunsten der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (siehe Tabelle 4-105, Tabelle 4-107).

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach geografischer Region

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2			
Population: FAS-Population		US		Nicht US	
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 38)	Kalziumacetat (N = 11)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 34)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	22	3	14	3
	LS Mean (SE) ¹	-0,167 (0,147)	0,453 (0,354)	0,071 (0,160)	-0,015 (0,409)
	95% KI	(-0,473, 0,139)	(-0,287, 1,192)	(-0,283, 0,424)	(-0,870, 0,840)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	-0,620 (0,381)		-0,006 (0,234)	
	95% KI	(-1,415, 0,176)		(-0,520, 0,508)	
	p-Wert	0,1200		0,9790	
mg/dL	n	22	3	14	3
	LS Mean (SE) ¹	-0,517 (0,454)	1,401 (1,097)	0,218 (0,497)	0,238 (0,909)
	95% KI	(-1,464, 0,431)	(-0,888, 3,691)	(-0,875, 1,312)	(-1,764, 2,239)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	-1,918 (1,181)		-0,019 (0,723)	
	95% KI	(-4,382, 0,546)		(-1,611, 1,572)	
	p-Wert	0,1200		0,9790	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus den US

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Population: FAS-Population		US		US		US	
Einheit	Statistik	Sucroferri Oxyhydroxide (N = 38)	Kalziumacetat (N = 11)	Sucroferri Oxyhydroxide (N = 38)	Kalziumacetat (N = 11)	Sucroferri Oxyhydroxide (N = 38)	Kalziumacetat (N = 11)
mmol/L	n	38	11	22	3	22	3
	Mittelwert (SD)	2,03 (0,551)	2,29 (0,733)	1,73 (0,568)	2,48 (0,841)	-0,12 (0,667)	0,36 (0,709)
	Median	2,00	2,20	1,58	2,81	0,02	0,52
	Q1, Q3	1,61, 2,36	1,94, 2,68	1,36, 2,23	1,52, 3,10	-0,42, 0,42	-0,42, 0,97
	Min, Max	1,0, 3,7	0,9, 3,8	0,7, 2,6	1,5, 3,1	-1,9, 0,7	-0,4, 1,0
	LS Mean (SE)¹					-0,167 (0,147)	0,453 (0,354)
	95% KI					(-0,473, 0,139)	(-0,287, 1,192)
	p-Wert					na	na
mg/dL	n	38	5	22	3	22	3
	Mittelwert (SD)	6,28 (1,707)	7,08 (2,269)	5,35 (1,759)	7,67 (2,604)	-0,37 (2,065)	1,10 (2,196)
	Median	6,19	6,81	4,89	8,70	0,05	1,61
	Q1, Q3	4,98, 7,31	6,01, 8,30	4,21, 6,90	4,71, 9,60	-1,30, 1,30	-1,30, 3,00
	Min, Max	3,1, 11,4	2,7, 11,9	2,3, 8,1	4,7, 9,6	-5,9, 2,3	-1,3, 3,0
	LS Mean (SE)¹					-0,517 (0,454)	1,401 (1,097)
	95% KI					(-1,464, 0,431)	(-0,888, 3,691)
	p-Wert					na	na

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten außerhalb den US

Studie: PA-CL-PED-01 Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Einheit	Statistik	Nicht US		Nicht US		Nicht US	
		Sucroferri- c Oxyhydroxide (N = 27)	Kalziumacetat (N = 4)	Sucroferri- c Oxyhydroxide (N = 27)	Kalziumacetat (N = 4)	Sucroferri- c Oxyhydroxide (N = 27)	Kalziumacetat (N = 4)
mmol/L	n	27	4	14	3	14	3
	Mittelwert (SD)	2,16 (0,545)	1,79 (0,237)	1,81 (0,401)	1,73 (0,332)	-0,06 (0,308)	-0,16 (0,387)
	Median	2,07	1,82	1,66	1,78	-0,08	-0,27
	Q1, Q3	1,75, 2,53	1,63, 1,96	1,61, 2,08	1,38, 2,04	-0,26, 0,16	-0,48, 0,27
	Min, Max	1,2, 3,3	1,5, 2,1	1,2, 2,5	1,4, 2,0	-0,6, 0,5	-0,5, 0,3
	LS Mean (SE)¹					0,071 (0,160)	0,077 (0,294)
	95% KI					(-0,283, 0,424)	(-0,570, 0,723)
p-Wert					na	na	
mg/dL	n	27	4	14	3	14	3
	Mittelwert (SD)	6,68 (1,689)	5,54 (0,735)	5,59 (1,243)	5,37 (1,029)	-0,18 (0,954)	-0,50 (1,198)
	Median	6,41	5,62	5,14	5,51	-0,25	-0,84
	Q1, Q3	5,42, 7,83	5,03, 6,05	4,98, 6,44	4,27, 6,32	-0,80, 0,50	-1,49, 0,84
	Min, Max	3,8, 10,3	4,6, 6,3	3,7, 7,8	4,3, 6,3	-1,7, 1,5	-1,5, 0,8
	LS Mean (SE)¹					0,218 (0,497)	0,238 (0,909)
	95% KI					(-0,875, 1,312)	(-1,764, 2,239)
p-Wert					na	na	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

Subgruppen nach Krankheitslast (Dialysestatus):

Die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und in der Kalziumacetat-Gruppe war in der gesamten FAS-Population statistisch nicht signifikant.

- Von den Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung in einer Dialysebehandlung waren, in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (N=50) erreichten N=27 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,088 (0,241) mmol/L (95% KI: -0,408, 0,584) oder 0,271 (0,746) mg/dL (95% KI: -1,265, 1,807). Von den N=14 Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung in einer Dialysebehandlung waren, in der Kalziumacetat-Gruppe erreichten N=5 das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,465 (0,363) mmol/L (95% KI: -0,283, 1,214) oder 1,441 (1,125) mg/dL (95% KI: -0,876, 3,757). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung in einer Dialysebehandlung waren, lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von -0,378 (0,297) mmol/L (95% KI: -0,989, 0,233) ($p = 0,2148$) oder -1,170 (0,919) mg/dL (95% KI: -3,062, 0,723) ($p = 0,2148$) zugunsten der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (siehe Tabelle 4-108, Tabelle 4-109).
- Von den Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in einer Dialysebehandlung waren, in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe (N=15) erreichten N=9 Patienten das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,051 (0,017) mmol/L (95% KI: -0,098, -0,003) oder -0,157 (0,053) mg/dL (95% KI: -0,303, -0,011). Der N=1 Patient, welcher zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in einer Dialysebehandlung war, in der Kalziumacetat-Gruppe erreichte das Ende der Phase 2. In dieser Subgruppe lag der LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei -0,525 (0,059) mmol/L (95% KI: -0,690, -0,360) oder -1,625 (0,184) mg/dL (95% KI: -2,135, -1,116). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in einer Dialysebehandlung waren, lag bei einem LS-Mittelwert (SE) von 0,474 (0,058) mmol/L (95% KI: 0,314, 0,634) ($p = 0,0012$) oder 1,469 (0,178) mg/dL (95% KI: 0,973, 1,964) ($p = 0,0012$). In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe wurde bei Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht in einer Dialysebehandlung waren, eine statistisch signifikant geringere Reduktion der Phosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 gegenüber der Kalziumacetat-Gruppe gezeigt (siehe Tabelle 4-108, Tabelle 4-110).

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 in der Kalziumacetat-Gruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2			
Population: FAS-Population		Dialysepflichtig		Nicht dialysepflichtig	
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 38)	Kalziumacetat (N = 11)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 34)	Kalziumacetat (N = 10)
mmol/L	n	27	5	9	1
	LS Mean (SE) ¹	0,088 (0,241)	0,465 (0,363)	-0,051 (0,017)	-0,525 (0,059)
	95% KI	(-0,408, 0,584)	(-0,283, 1,214)	(-0,098, -0,003)	(-0,690, -0,360)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	-0,378 (0,297)		0,474 (0,058)	
	95% KI	(-0,989, 0,233)		(0,314, 0,634)	
	p-Wert	0,2148		0,0012	
mg/dL	n	27	5	9	1
	LS Mean (SE) ¹	0,271 (0,746)	1,441 (1,125)	-0,157 (0,053)	-1,625 (0,184)
	95% KI	(-1,265, 1,807)	(-0,876, 3,757)	(-0,303, -0,011)	(-2,135, -1,116)
	LS Mean Unterschied (SE)¹	-1,170 (0,919)		1,469 (0,178)	
	95% KI	(-3,062, 0,723)		(0,973, 1,964)	
	p-Wert	0,2148		0,0012	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; na = Nicht ermittelbar

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten dialysepflichtig

Studie: PA-CL-PED-01						Veränderung von den	
Population: FAS-Population		Ausgangswerte (Baseline)		Ende von Phase 2		Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Einheit	Statistik	Dialysepflichtig		Dialysepflichtig		Dialysepflichtig	
		Sucroferric Oxyhydroxide (N = 50)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 50)	Kalziumacetat (N = 14)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 50)	Kalziumacetat (N = 14)
mmol/L	n	50	14	27	5	27	5
	Mittelwert (SD)	2,15 (0,592)	2,16 (0,694)	1,76 (0,574)	2,17 (0,765)	-0,13 (0,626)	0,17 (0,621)
	Median	2,10	2,04	1,67	2,04	-0,13	0,27
	Q1, Q3	1,68, 2,53	1,86, 2,42	1,36, 2,39	1,52, 2,81	-0,44, 0,42	-0,42, 0,52
	Min, Max	1,0, 3,7	0,9, 3,8	0,7, 2,6	1,4, 3,1	-1,9, 0,7	-0,5, 1,0
	LS Mean (SE)¹					0,088 (0,241)	0,465 (0,363)
	95% KI					(-0,408, 0,584)	(-0,283, 1,214)
	p-Wert				na	na	
mg/dL	n	50	14	27	5	27	5
	Mittelwert (SD)	6,67 (1,833)	6,69 (2,148)	5,46 (1,778)	6,72 (2,367)	-0,42 (1,939)	0,53 (1,923)
	Median	6,50	6,30	5,17	6,32	-0,40	0,84
	Q1, Q3	5,20, 7,83	5,76, 7,49	4,21, 7,40	4,71, 8,70	-1,36, 1,30	-1,30, 1,61
	Min, Max	3,1, 11,4	2,7, 11,9	2,3, 8,1	4,3, 9,6	-5,9, 2,3	-1,5, 3,0
	LS Mean (SE)¹					0,271 (0,746)	1,441 (1,125)
	95% KI					(-1,265, 1,807)	(-0,876, 3,757)
	p-Wert				na	na	

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

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

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten nicht dialysepflichtig

Studie: PA-CL-PED-01		Ausgangswerte (Baseline)				Ende von Phase 2		Veränderung von den Ausgangswerten (Baseline) zum Ende der Phase 2	
Population: FAS-Population		nicht dialysepflichtig		nicht dialysepflichtig		nicht dialysepflichtig			
Einheit	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 15)	Kalziumacetat (N = 1)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 15)	Kalziumacetat (N = 1)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 15)	Kalziumacetat (N = 1)		
mmol/L	n	15	1	9	1	9	1		
	Mittelwert (SD)	1,84 (0,261)	2,05	1,74 (0,207)	1,78	0,02 (0,176)	-0,27		
	Median	1,87	2,05	1,64	1,78	0,09	-0,27		
	Q1, Q3	1,62, 2,07	2,05, 2,05	1,61, 1,84	1,78, 1,78	-0,11, 0,15	-0,27, -0,27		
	Min, Max	1,4, 2,2	2,1, 2,1	1,6, 2,1	1,8, 1,8	-0,3, 0,2	-0,3, -0,3		
	LS Mean (SE)¹					-0,051 (0,017)	-0,525 (0,059)		
	95% KI					(-0,098, -0,003)	(-0,690, -0,360)		
	p-Wert					na	na		
mg/dL	n	15	1	9	1	9	1		
	Mittelwert (SD)	5,70 (0,807)	6,35	5,39 (0,642)	5,51	0,07 (0,545)	-0,84		
	Median	5,79	6,35	5,08	5,51	0,28	-0,84		
	Q1, Q3	5,02, 6,41	6,35, 6,35	4,98, 5,70	5,51, 5,51	-0,34, 0,46	-0,84, -0,84		
	Min, Max	4,4, 6,8	6,3, 6,3	4,8, 6,5	5,5, 5,5	-0,8, 0,6	-0,8, -0,8		
	LS Mean (SE)¹					-0,157 (0,053)	-1,625 (0,184)		
	95% KI					(-0,303, -0,011)	(-2,135, -1,116)		
	p-Wert					na	na		

¹ Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel vom Ausgangswert bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) bei der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als feste Effekte enthält.

Legende: N=Gesamtzahl der Patienten; n=Anzahl der Beobachtungen; FAS=Full Analysis Set; SD=Standardabweichung; Q1=Erstes Quartil; Q3=Drittes Quartil; Min=Minimum; Max=Maximum; LS mean=least squares mean ; SE=Standardfehler; KI=Konfidenzintervall; US=Vereinigte Staaten; ns=nicht-signifikant; na = Nicht ermittelbar

4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – Anhaltende Hyperkalzämie

Subgruppen nach Alter:

Die Inzidenz einer anhaltenden Hyperkalzämie war in der Kalziumacetat-Gruppe höher als in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe: 4 (21,1%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe und 6 (9,1%) Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe erlebten während der Studie mindestens eine Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie.

- In der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 0 von 6 Patienten (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 1 Patient (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-111).
- In der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 6 von 17 Patienten (35,3%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 2 von 5 Patienten (40,0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-111).
- In der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 0 von 43 Patienten (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 2 von 13 Patient (15,4%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-111).

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse stellt die Episoden von anhaltender Hyperkalzämie für die Altersgruppen von ≥ 0 bis < 6 Jahren und von ≥ 6 bis < 18 Jahren dar:

- In der Altersgruppe von ≥ 0 bis < 6 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 0 von 6 Patienten (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 1 Patient (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-112).
- In der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 6 von 60 Patienten (10%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 4 von 18 Patient (22,2%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-112).

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Episoden von anhaltender Hyperkalzämie					
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studiendauer	n/N (%)	0/6 (0,0%)	0/1 (0,0%)	6/17 (35,3%)	2/5 (40,0%)	0/43 (0,0%)	2/13 (15,4%)
	RR	na		0,8824		na	
	(95% CI)	(na, na)		(0,2524, 3,0849)		(na, na)	
	p-Wert ¹	na		1,0000		0,0506	
	ARR in %	na		4,71		15,38	
	(95% KI)	(na, na)		(-43,87, 53,29)		(-4,23, 35,00)	
	OR	na		0,8182		na	
	(95% KI)	(na, na)		(0,1056, 6,3372)		(na, na)	
	p-Wert ²	na		0,8476		0,0744	

1 Exakter Test nach Fisher; 2 Wald Chi² Test
 Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; na = nicht ermittelbar

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		≥ 0 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien- dauer	n/N (%)	0/6 (0,0%)	0/1 (0,0%)	6/60 (10,0%)	4/18 (22,2%)
	RR (95% CI)	na (na, na)		0,4500 (0,1424, 1,4216)	
	p-Wert ¹	na		0,2270	
	ARR in % (95% KI)	na (na, na)		12,22 (-8,43, 32,87)	
	OR (95% KI)	na (na, na)		0,3889 (0,0964, 1,5692)	
	p-Wert ²	na		0,1845	

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach Geschlecht:

- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 2 von 32 der männlichen Patienten (6,3%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. Das relative Risiko lag bei 0,3750 (95% KI: 0,0401; 3,5102) ($p = 0,4120$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 6 männlichen Patienten (16,7%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-113).
- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 4 von 34 der weiblichen Patienten (11,8%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. Das relative Risiko lag bei 0,5098 (95% KI: 0,1317; 1,9737) ($p = 0,3769$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 3 von 13 weiblichen Patienten (23,1%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-113).

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Geschlecht

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		männlich		weiblich	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien- dauer	n/N (%)	2/32 (6,3%)	1/6 (16,7%)	4/34 (11,8%)	3/13 (23,1%)
	RR (95% CI)	0,3750 (0,0401, 3,5102)		0,5098 (0,1317, 1,9737)	
	p-Wert ¹	0,4120		0,3769	
	ARR in % (95% KI)	10,42 (-20,56, 41,39)		11,31 (-14,02, 36,65)	
	OR (95% KI)	0,3333 (0,0252, 4,4009)		0,4444 (0,0846, 2,3357)	
	p-Wert ²	0,4040		0,3381	
	<p>¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall</p>				

Subgruppen nach geografischer Region:

- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 3 von 39 der Patienten in den US (7,7%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. Das relative Risiko lag bei 0,3590 (95% KI: 0,0818; 1,5757) ($p = 0,3229$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 3 von 14 Patienten in den US (21,4%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-114).
- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 3 von 27 der Patienten außerhalb der US (11,1%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. Das relative Risiko lag bei 0,5556 (95% KI: 0,0714; 4,3248) ($p = 0,5120$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 5 Patienten außerhalb der US (20,0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-114).

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach geografischer Region

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		US		Nicht US	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien- dauer	n/N (%)	3/39 (7,7%)	3/14 (21,4%)	3/27 (11,1%)	1/5 (20,0%)
	RR (95% CI)	0,3590 (0,0818, 1,5757)		0,5556 (0,0714, 4,3248)	
	p-Wert ¹	0,3229		0,5120	
	ARR in % (95% KI)	13,74 (-9,33, 36,80)		8,89 (-28,12, 45,90)	
	OR (95% KI)	0,3055 (0,0538, 1,7354)		0,5000 (0,0411, 6,0819)	
	p-Wert ²	0,1809		0,5866	

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach Krankheitslast (Dialysestatus):

- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 6 von 51 der Patienten, welche zu Beginn der Studie in einer Dialysebehandlung waren, (11,8%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. Das relative Risiko lag bei 0,5000 (95% KI: 0,1599; 1,5632) ($p = 0,2535$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 4 von 17 Patienten, welche zu Beginn der Studie in einer Dialysebehandlung waren, (23,5%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-115).
- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 0 von 15 der Patienten, welche zu Beginn der Studie nicht in einer Dialysebehandlung waren, (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 2 Patienten, welche zu Beginn der Studie nicht in einer Dialysebehandlung waren, (0%) eine anhaltende Hyperkalzämie gemeldet (siehe Tabelle 4-115).

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für „Episoden von anhaltender Hyperkalzämie“ nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		Dialysepflichtig		Nicht dialysepflichtig	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien- dauer	n/N (%)	6/51 (11,8%)	4/17 (23,5%)	0/15 (0,0%)	0/2 (0,0%)
	RR (95% CI)	0,5000 (0,1599; 1,5632)		na (na, na)	
	p-Wert ¹	0,2535		na	
	ARR in % (95% KI)	11,76 (-10,25; 33,78)		na (na, na)	
	OR (95% KI)	0,4333 (0,1060, 1,7707)		na (na, na)	
	p-Wert ²	0,2443		na	
	<p>¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; na = Nicht ermittelbar</p>				

4.3.1.3.13 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse

Subgruppen nach Alter:

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 267 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 64 (75,3%) Patienten gemeldet. In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe gab es 204 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 50 (75,8%) Patienten. In der Kalziumacetat-Gruppe gab es 63 mit der Behandlung einhergehende UEs bei 14 (73,7%) Patienten.

- In der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren wurden bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 4 von 6 Patienten (66,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,6667 (95% KI: 0,3786; 1,1739) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 1 Patient (100%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-116).
- In der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren wurden bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 14 von 17 Patienten (82,4%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 1,0294 (95% KI: 0,6304; 1,6810) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 4 von 5 Patienten (80,0%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-116).
- In der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurden bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 32 von 43 Patienten (74,4%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 1,0749 (95% KI: 0,7187; 1,6077) ($p = 0,7301$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 9 von 13 Patienten (69,2%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-116).

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse stellt die mit der Behandlung einhergehende UEs für die Altersgruppen von ≥ 2 bis < 6 Jahren und von ≥ 6 bis < 18 Jahren dar:

- In der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren wurden bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 4 von 6 Patienten (66,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,6667 (95% KI: 0,3786; 1,1739) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 1 Patient (100%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-117).
- In der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahren wurden bis zum Ende der Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 46 von 60 Patienten (76,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 1,0615 (95% KI: 0,7718; 1,4600) ($p = 0,7575$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 13 von 18 Patienten (72,2%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-117).

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse					
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Bis zum Ende der Phase 1	n/N (%)	3/6 (50,0%)	1/1 (100%)	12/17 (70,6%)	4/5 (80,0%)	27/43 (62,8%)	8/13 (61,5%)
	RR	0,5000		0,8824		1,0203	
	(95% CI)	(0,2246; 1,1129)		(0,5168; 1,5066)		(0,6267; 1,6613)	
	p-Wert ¹	1,0000		1,0000		1,0000	
	ARR in %	50,00 (9,99; 90,01)		9,41		-1,25	
	(95% KI)			(-31,80; 50,62)		(-31,39; 28,88)	
Bis zum Ende der Phase 2	OR	na		0,6000		1,0549	
	(95% KI)	(na, na)		(0,0530; 6,7948)		(0,2942; 3,7827)	
	p-Wert ²	na		0,6800		0,9346	
	n/N (%)	4/6 (66,7%)	1/1 (100%)	14/17 (82,4%)	4/5 (80,0%)	32/43 (74,4%)	9/13 (69,2%)
	RR	0,6667		1,0294		1,0749	
	(95% CI)	(0,3786; 1,1739)		(0,6304; 1,6810)		(0,7187; 1,6077)	
	p-Wert ¹	1,0000		1,0000		0,7301	
	ARR in %	33,33		-2,35		-5,19	
	(95% KI)	(-4,39; 71,05)		(-41,82; 37,11)		(-33,46; 23,09)	
	OR	na		1,1667		1,2929	
	(95% KI)	(na, na)		(0,0938; 14,5182)		(0,3310; 5,0503)	
	p-Wert ²	na		0,9046		0,7117	

¹ Exakter Test nach Fisher; ² Wald Chi² Test
 Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; na = nicht ermittelbar

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Bis zum Ende der Phase 1	n/N (%)	3/6 (50,0%)	1/1 (100%)	39/60 (65,0%)	12/18 (66,7%)
	RR	0,5000		0,9750	
	(95% CI)	(0,2246, 1,1129)		(0,6696, 1,4197)	
	p-Wert ¹	1,0000		1,0000	
	ARR in %	50,00		1,67	
	(95% KI)	(9,99, 90,01)		(-23,23, 26,56)	
	OR	na		0,9286	
(95% KI)	(na, na)		(0,3047, 2,8299)		
p-Wert ²	na		0,8963		
Bis zum Ende der Phase 2	n/N (%)	4/6 (66,7%)	1/1 (100%)	46/60 (76,7%)	13/18 (72,2%)
	RR	0,6667		1,0615	
	(95% CI)	(0,3786; 1,1739)		(0,7718, 1,4600)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,7575	
	ARR in %	33,33		-4,44	
	(95% KI)	(-4,39; 71,05)		(-27,74, 18,85)	
	OR	na		1,2638	
(95% KI)	(na, na)		(0,3836, 4,1638)		
p-Wert ²	na		0,7004		

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach Geschlecht:

- Bis zum Ende der Phase 2 wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 24 von 32 der männlichen Patienten (75%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 1,1250 (95% KI: 0,6173; 2,0501) ($p = 0,6440$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 4 von 6 männlichen Patienten (66,7%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-118).
- Bis zum Ende der Phase 2 wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 26 von 34 der weiblichen Patienten (76,5%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,9941 (95% KI: 0,6996; 1,4126) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 10 von 13 weiblichen Patienten (76,9%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-118).

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		männlich		weiblich	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Bis zum Ende der Phase 1	n/N (%)	21/32 (65,6%)	4/6 (66,7%)	21/34 (61,8%)	9/13 (69,2%)
	RR (95% CI)	0,9844 (0,5301, 1,8278)		0,8922 (0,5696, 1,3973)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,7425	
	ARR in % (95% KI)	1,04 (-40,11, 42,19)		7,47 (-22,47, 37,40)	
	OR (95% KI)	0,9548 (0,1505, 6,0566)		0,7180 (0,1832, 2,8138)	
	p-Wert ²	0,9608		0,6345	
Bis zum Ende der Phase 2	n/N (%)	24/32 (75,0%)	4/6 (66,7%)	26/34 (76,5%)	10/13 (76,9%)
	RR (95% CI)	1,1250 (0,6173, 2,0501)		0,9941 (0,6996; 1,4126)	
	p-Wert ¹	0,6440		1,0000	
	ARR in % (95% KI)	-8,33 (-48,93, 32,26)		0,45 (-26,53; 27,43)	
	OR (95% KI)	1,5002 (0,2297, 9,7969)		0,9751 (0,2145; 4,4320)	
	p-Wert ²	0,6719		0,9739	

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach geografischer Region:

- Bis zum Ende der Phase 2 wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 27 von 39 der Patienten in den US (69,2%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,9692 (95% KI: 0,6550; 1,4342) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 10 von 14 Patienten in den US (71,4%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-119).
- Bis zum Ende der Phase 2 wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 23 von 27 der Patienten außerhalb der US (85,2%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 1,0648 (95% KI: 0,6684; 1,6963) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 4 von 5 Patienten außerhalb der US (80,0%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-119).

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach geografischer Region

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		US		Nicht US	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferriac Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferriac Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Bis zum Ende der Phase 1	n/N (%)	24/39 (61,5%)	10/14 (71,4%)	18/27 (66,7%)	3/5 (60,0%)
	RR (95% CI)	0,8615 (0,5695, 1,3033)		1,1111 (0,5177, 2,3848)	
	p-Wert ¹	0,7463		1,0000	
	ARR in % (95% KI)	9,89 (-18,27, 38,05)		-6,67 (-53,14, 39,81)	
	OR (95% KI)	0,6400 (0,1698, 2,4125)		1,3333 (0,1878, 9,4655)	
	p-Wert ²	0,5098		0,7736	
	Bis zum Ende der Phase 2	n/N (%)	27/39 (69,2%)	10/14 (71,4%)	23/27 (85,2%)
RR (95% CI)		0,9692 (0,6550, 1,4342)		1,0648 (0,6684, 1,6963)	
p-Wert ¹		1,0000		1,0000	
ARR in % (95% KI)		2,20 (-25,55, 29,94)		-5,19 (-42,72, 32,35)	
OR (95% KI)		0,9000 (0,2347, 3,4517)		1,4379 (0,1260, 16,4122)	
p-Wert ²		0,8779		0,7700	

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach Krankheitslast (Dialysestatus):

- Bis zum Ende der Phase 2 wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 38 von 51 der Patienten, welche zu Beginn der Studie in einer Dialysebehandlung waren, (74,5%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,9744 (95% KI: 0,7156; 1,3267) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 13 von 17 Patienten, welche zu Beginn der Studie in einer Dialysebehandlung waren, (76,5%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-120).
- Bis zum Ende der Phase 2 wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 12 von 15 der Patienten, welche zu Beginn der Studie nicht in einer Dialysebehandlung waren, (80,0%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 1,6000 (95% KI: 0,3911; 6,5458) ($p = 0,4265$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 2 Patienten, welche zu Beginn der Studie nicht in einer Dialysebehandlung waren, (50,0%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet (siehe Tabelle 4-120).

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Krankheitslast (Dialysestatus)

Studie: PA-CL-PED-01		Alle mit der Behandlung einhergehende Unerwünschten Ereignisse			
Population: Sicherheitspopulation		Dialysepflichtig		Nicht dialysepflichtig	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Bis zum Ende der Phase 1	n/N (%)	33/51 (64,7%)	12/17 (70,6%)	9/15 (60,0%)	1/2 (50,0%)
	RR	0,9167		1,2000	
	(95% CI)	(0,6346, 1,3241)		(0,2826, 5,0963)	
	p-Wert ¹	0,7720		1,0000	
	ARR in %	5,88		-10,00 (-83,60, 63,60)	
	(95% KI)	(-19,44, 31,20)			
Bis zum Ende der Phase 2	OR	0,7639		1,5000	
	(95% KI)	(0,2322, 2,5132)		(0,0779, 28,8902)	
	p-Wert ²	0,6576		0,7882	
	n/N (%)	38/51 (74,5%)	13/17 (76,5%)	12/15 (80,0%)	1/2 (50,0%)
	RR	0,9744		1,6000	
	(95% CI)	(0,7156, 1,3267)		(0,3911, 6,5458)	
p-Wert ¹	1,0000		0,4265		
ARR in %	1,96		-30,00		
(95% KI)	(-21,48, 25,41)		(-100,00, 42,19)		
OR	0,8994		4,0000		
(95% KI)	(0,2487, 3,2526)		(0,1900, 84,1989)		
p-Wert ²	0,8716		0,3725		

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.14 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Subgruppen nach Alter:

Bis zum Ende der Phase 2 wurden insgesamt 27 mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, wobei 12 (18,2%) Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 6 (31,6%) Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe betroffen waren.

- In der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 2 von 6 Patienten (33,3%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 1 Patient (0%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-121, Tabelle 4-122).
- In der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 12 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 5 von 17 Patienten (29,4%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,4902 (95% KI: 0,1755; 1,3688) ($p = 0,3089$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 3 von 5 Patienten (60,0%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-121, Tabelle 4-122).
- In der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 5 von 43 Patienten (11,6%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,5039 (95% KI: 0,1387; 1,8304) ($p = 0,3703$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 3 von 13 Patienten (23,1%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-121, Tabelle 4-122).

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse stellt Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten für die Altersgruppen von ≥ 2 bis < 6 Jahren und von ≥ 6 bis < 18 Jahren dar:

- In der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 6 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 2 von 6 Patienten (33,3%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 1 Patient (0%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-123, Tabelle 4-124).
- In der Altersgruppe von ≥ 6 bis < 18 Jahren wurden über die gesamte Studiendauer in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 10 von 60 Patienten (16,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko für ein mit der Behandlung einhergehendes UE lag bei 0,5000 (95% KI: 0,2107; 1,1866) ($p = 0,1808$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 6 von 18 Patienten (33,3%) mit der Behandlung einhergehendes UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-123, Tabelle 4-124).

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferri- Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Während der Phase 1	n/N (%)	2/6 (33,3%)	0/1 (0,0%)	3/17 (17,6%)	2/5 (40,0%)	4/43 (9,3%)	3/13 (23,1%)
	RR	na		0,4412		0,4031	
	(95% CI)	(na, na)		(0,0999, 1,9489)		(0,1032; 1,5743)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,5481		0,3345	
	ARR in %	-33,33		22,35		13,77	
	(95% KI)	(-71,05, 4,39)		(-24,25, 68,96)		(-10,72, 38,27)	
	OR	na		0,3214		0,3419	
(95% KI)	(na, na)		(0,0363, 2,8459)		(0,0656, 1,7806)		
p-Wert ²	na		0,3077		0,2024		
Während der Phase 2	n/N (%)	0/6 (0,0%)	0/1 (0,0%)	2/17 (11,8%)	1/5 (20,0%)	1/43 (2,3%)	0/13 (0,0%)
	RR	na		0,5882		na	
	(95% CI)	(na, na)		(0,0663, 5,2223)		(na, na)	
	p-Wert ¹	na		1,0000		1,0000	
	ARR in %	na		8,24		-2,33	
	(95% KI)	(na, na)		(-30,02, 46,50)		(-6,83, 2,18)	
	OR	na		0,5333		na	
(95% KI)	(na, na)		(0,0380, 7,4865)		(na, na)		
p-Wert ²	na		0,6409		na		

¹ Exakter Test nach Fisher; ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; na = nicht ermittelbar

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen (Teil 2)

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 12 Jahre		≥ 12 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferri- c Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferri- c Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferri- c Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien- dauer	n/N (%)	2/6 (33,3%)	0/1 (0,0%)	5/17 (29,4%)	3/5 (60,0%)	5/43 (11,6%)	3/13 (23,1%)
	RR	na		0,4902		0,5039	
	(95% CI)	(na, na)		(0,1755, 1,3688)		(0,1387, 1,8304)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,3089		0,3703	
	ARR in %	-33,33		30,59		11,45	
	(95% KI)	(-71,05; 4,39)		(-17,51, 78,68)		(-13,38, 36,28)	
	OR	na		0,2778		0,4386	
(95% KI)	(na, na)		(0,0350, 2,2039)		(0,0893, 2,1548)		
p-Wert ²	na		0,2254		0,3102		

¹ Exakter Test nach Fisher; ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; na = nicht ermittelbar

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Während der Phase 1	n/N (%)	2/6 (33,3%)	0/1 (0,0%)	7/60 (11,7%)	5/18 (27,8%)
	RR (95% CI)	na (na, na)		0,4200 (0,1515, 1,1643)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,1343	
	ARR in % (95% KI)	-33,33 (-71,05, 4,39)		16,11 (-6,12, 38,34)	
	OR (95% KI)	na (na, na)		0,3434 (0,0938, 1,2576)	
	p-Wert ²	na		0,1066	
Während der Phase 2	n/N (%)	0/6 (0,0%)	0/1 (0,0%)	3/60 (5,0%)	1/18 (5,6%)
	RR (95% CI)	na (na, na)		0,9000 (0,0996, 8,1308)	
	p-Wert ¹	na		1,0000	
	ARR in % (95% KI)	na (na, na)		0,56 (-11,38, 12,49)	
	OR (95% KI)	na (na, na)		0,8947 (0,0873, 9,1692)	
	p-Wert ²	na		0,9254	

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Altersgruppen

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		≥ 2 bis < 6 Jahre		≥ 6 bis < 18 Jahre	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien- dauer	n/N (%)	2/6 (33,3%)	0/1 (0,0%)	10/60 (16,7%)	6/18 (33,3%)
	RR (95% CI)	na (na, na)		0,5000 (0,2107, 1,1866)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,1808	
	ARR in % (95% KI)	-33,33 (-71,05, 4,39)		16,67 (-7,06, 40,40)	
	OR (95% KI)	na (na, na)		0,4000 (0,1214, 1,3177)	
	p-Wert ²	na		0,1320	

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach Geschlecht:

- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 4 von 32 der männlichen Patienten (12,5%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko lag bei 0,7500 (95% KI: 0,1005; 5,5995) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 6 männlichen Patienten (16,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-126).
- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 8 von 34 der weiblichen Patienten (23,5%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko lag bei 0,6118 (95% KI: 0,2447; 1,5297) ($p = 0,4668$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 13 weiblichen Patienten (0%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-126).

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Geschlecht

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		männlich		weiblich	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Während der Phase 1	n/N (%)	4/32 (12,5%)	0/6 (0,0%)	5/34 (14,7%)	5/13 (38,5%)
	RR	na		0,3824	
	(95% CI)	(na, na)		(0,1322, 1,1060)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,1120	
	ARR in %	-12,50		23,76	
	(95% KI)	(-23,96, -1,04)		(-5,25, 52,76)	
	OR	na		0,2759	
(95% KI)	(na, na)		(0,0637, 1,1950)		
p-Wert ²	na		0,0851		
Während der Phase 2	n/N (%)	0/32 (0,0%)	1/6 (16,7%)	3/34 (8,8%)	0/13 (0,0%)
	RR	na		na	
	(95% CI)	(na, na)		(na, na)	
	p-Wert ¹	0,1579		0,5502	
	ARR in %	16,67		-8,82	
	(95% KI)	(-13,15, 46,49)		(-18,36, 0,71)	
	OR	na		na	
(95% KI)	(na, na)		(na, na)		
p-Wert ²	na		na		

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Geschlecht (Teil 2)

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		männlich		weiblich	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
gesamten Studien- dauer	n/N (%)	4/32 (12,5%)	1/6 (16,7%)	8/34 (23,5%)	5/13 (38,5%)
	RR (95% CI)	0,7500 (0,1005, 5,5995)		0,6118 (0,2447, 1,5297)	
	p-Wert ¹	1,0000		0,4668	
	ARR in % (95% KI)	4,17 (-27,78, 36,11)		14,93 (-15,11, 44,98)	
	OR (95% KI)	0,7141 (0,0655, 7,7839)		0,4922 (0,1251, 1,9366)	
	p-Wert ²	0,7823		0,3104	

1 Exakter Test nach Fisher, 2 Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach geografischer Region:

- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 7 von 39 der Patienten in den US (17,9%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko lag bei 0,5026 (95% KI: 0,1902; 1,3280) ($p = 0,2632$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 5 von 14 Patienten in den US (35,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-128).
- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 5 von 27 der Patienten außerhalb der US (18,5%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko lag bei 0,9259 (95% KI: 0,1353; 6,3367) ($p = 1,0000$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 1 von 20 Patienten außerhalb der US (20,0%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-128).

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

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach geografischer Region (Teil 1)

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		US		Nicht US	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Während der Phase 1	n/N (%)	5/39 (12,8%)	4/14 (28,6%)	4/27 (14,8%)	1/5 (20,0%)
	RR	0,4487		0,7407	
	(95% CI)	(0,1401, 1,4377)		(0,1030, 5,3256)	
	p-Wert ¹	0,2218		1,0000	
	ARR in %	15,75		5,19	
	(95% KI)	(-10,13, 41,64)		(-32,35, 42,72)	
	OR	0,3676		0,6954	
(95% KI)	(0,0827, 1,6344)		(0,0609, 7,9377)		
p-Wert ²	0,1887		0,7700		
Während der Phase 2	n/N (%)	2/39 (5,1%)	1/14 (7,1%)	1/27 (3,7%)	0/5 (0,0%)
	RR	0,7179		na	
	(95% CI)	(0,0705, 7,3165)		(na, na)	
	p-Wert ¹	1,0000		1,0000	
	ARR in %	2,01		-3,70	
	(95% KI)	(-13,15, 17,18)		(-10,83, 3,42)	
	OR	0,7027		na	
(95% KI)	(0,0587, 8,4100)		(na, na)		
p-Wert ²	0,7806		na		

1 Exakter Test nach Fisher, 2 Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach geografischer Region (Teil 2)

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		US		Nicht US	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien-dauer	n/N (%)	7/39 (17,9%)	5/14 (35,7%)	5/27 (18,5%)	1/5 (20,0%)
	RR (95% CI)	0,5026 (0,1902, 1,3280)		0,9259 (0,1353, 6,3367)	
	p-Wert ¹	0,2632		1,0000	
	ARR in % (95% KI)	17,77 (-10,07, 45,61)		1,48 (-36,52, 39,48)	
	OR (95% KI)	0,3937 (0,1005, 1,5422)		0,9091 (0,0827, 9,9892)	
	p-Wert ²	0,1809		0,9379	

1 Exakter Test nach Fisher, 2 Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

Subgruppen nach Krankheitslast (Dialysestatus):

- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 11 von 51 der Patienten, welche zu Beginn der Studie in einer Dialysebehandlung waren, (21,6%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Das relative Risiko lag bei 0,6111 (95% KI: 0,2666; 1,4009) ($p = 0,3337$). In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 6 von 17 Patienten, welche zu Beginn der Studie in einer Dialysebehandlung waren, (35,3%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-130).
- Über die gesamte Studiendauer wurden in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe insgesamt bei 1 von 15 der Patienten, welche zu Beginn der Studie nicht in einer Dialysebehandlung waren, (6,7%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. In der Kalziumacetat-Gruppe wurden insgesamt bei 0 von 2 Patienten, welche zu Beginn der Studie nicht in einer Dialysebehandlung waren, (0%) mit der Behandlung einhergehende UEs gemeldet, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten (siehe Tabelle 4-130).

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Krankheitslast (Dialysestatus) (Teil 1)

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		Dialysepflichtig		Nicht dialysepflichtig	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Während der Phase 1	n/N (%)	8/51 (15,7%)	5/17 (29,4%)	1/15 (6,7%)	0/2 (0,0%)
	RR	0,5333		na	
	(95% CI)	(0,2015, 1,4115)		(na, na)	
	p-Wert ¹	0,2857		1,0000	
	ARR in %	13,73		-6,67	
	(95% KI)	(-10,12, 37,57)		(-19,29, 5,96)	
	OR	0,4465		na	
(95% KI)	(0,1232, 1,6182)		(na, na)		
p-Wert ²	0,2197		na		
Während der Phase 2	n/N (%)	3/51 (5,9%)	1/17 (5,9%)	0/15 (0,0%)	0/2 (0,0%)
	RR	1,0000		na	
	(95% CI)	(0,1113, 8,9854)		(na, na)	
	p-Wert ¹	1,0000		na	
	ARR in %	0,00		na	
	(95% KI)	(-12,92, 12,92)		(na, na)	
	OR	1,0000		na	
(95% KI)	(0,0970, 10,3070)		(na, na)		
p-Wert ²	1,0000		na		

¹ Exakter Test nach Fisher, ² Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach Krankheitslast (Dialysestatus) (Teil 2)

Studie: PA-CL-PED-01		Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Population: Sicherheitspopulation		Dialysepflichtig		Nicht dialysepflichtig	
Zeitpunkt	Statistik	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66)	Kalziumacetat (N = 19)
Gesamte Studien-dauer	n/N (%)	11/51 (21,6%)	6/17 (35,3%)	1/15 (6,7%)	0/2 (0,0%)
	RR	0,6111		na	
	(95% CI)	(0,2666, 1,4009)		(na, na)	
	p-Wert ¹	0,3337		1,0000	
	ARR in %	13,73		-6,67	
	(95% KI)	(-11,64, 39,09)		(-19,29, 5,96)	
	OR	0,5042		na	
(95% KI)	(0,1522, 1,6702)		(na, na)		
p-Wert ²	0,2625		na		

1 Exakter Test nach Fisher, 2 Wald Chi² Test

Wenn ein Patient mehr als 1 Ereignis mit einer bestimmten SOC erlebt hat, wird dieser Patient einmal für die SOC gezählt. Wenn ein Subjekt mehr als 1 Ereignis mit einem bestimmten PT hat, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.; n = Anzahl der Patienten mit einem UE, N = Gesamtanzahl der Patienten; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie

PA-CL-PED-01 [2, 35]

Publikationen

Greenbaum 2020 [42]

Studienbericht und Analysen

- Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [2]
- Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, Statistical Analysis Plan An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [36]
- Cytel, Protocol PA-CL-PED-01 An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia Analyses for AMNOG Dossier [49]

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov: NCT02688764 [33]
- EU-CTR: EudraCT: 2015-004155-43 [34]
- WHO ICTRP: [39, 40]
- PharmNet.Bund/AMIce: [41]

4.3.1.5 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.

4.3.1.5.1 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.1.5.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.1.5.3 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 4-131: 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

4.3.1.5.3.1 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 drei 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 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Vergleichs- therapie 1>	Vergleichs- therapie 2>	Vergleichs- therapie 3>
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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-133: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-135: 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>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.5.3.2 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 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend

4.3.1.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.1.6 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.

4.3.1.6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.1.6.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-136: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Studie 1>	ja / nein / unklar>	ja / nein / unklar>	ja / nein / unklar>	ja / nein / unklar>	ja / nein / unklar>	ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.1.6.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.1.6.3.1 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 4-138: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte für Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Studie 1>	ja / nein / unklar>	ja / nein / unklar>	ja / nein / unklar>	ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.6.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.**

Nicht zutreffend

4.3.1.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.1.7 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.1.5 und 4.3.1.6 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.1.7.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.1.5 und 4.3.1.6 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.1.7.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.1.7.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.1.7.3.1 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 4-141: Operationalisierung von Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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

4.3.1.7.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.***

Nicht zutreffend

4.3.1.7.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: 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 drei 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 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-144: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-146: 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>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-149: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.1.5 und 4.3.1.6 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, 4.3.1.5 und 4.3.1.6 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

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.

In Europa wurde der Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) im Jahr 2014 erstmalig für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit dialysepflichtiger CKD von der EMA zugelassen, womit dessen Sicherheit und Wirksamkeit belegt ist. Am 16. November

2020 hat die EMA eine Zulassungserweiterung des Wirkstoffes Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen mit CKD im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD bestätigt. Damit gilt auch in dieser Patientengruppe die Sicherheit und Wirksamkeit als belegt. Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet basieren auf der Auswertung der Studie PA-CL-PED-01. Die Studie PA-CL-PED-01 ist eine multizentrische, randomisierte, prospektive, open-label, und aktiv kontrollierte Phase III Studie mit einer Vergleichsgruppe (Kalziumacetat) zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Sucroferric Oxyhydroxide.

Evidenzstufe

Bei der randomisierten, kontrollierten PA-CL-PED-01 Studie mit insgesamt 85 Kindern und Jugendlichen wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der Vergleichsgruppe untersucht. Die Studie wurde als open-label Studie durchgeführt (Begründung: siehe folgenden Abschnitt bzgl. Verzerrungspotential). Die Studie gehört somit hinsichtlich ihres Designs zur Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

Für die PA-CL-PED-01 Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Das Design (Randomisierung, Kontrolle, verdeckte Gruppeneinteilung) wurde konsequent umgesetzt, die Auswertung erfolgte umfassend und transparent.

Es wurde ein open-label Studiendesign verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wurde, die Studie doppelblind durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Die Messungen der Parameter wurden in einem Zentrallabor durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsdaten und, bei Bedarf, der kritischen Wirksamkeitsendpunkte, wurden von einem Data and Safety Monitoring Board (DMSB) beurteilt.

Darüber hinaus handelt es sich bei dem wichtigsten Wirksamkeitsparameter - dem Serumphosphatspiegel - um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und aufgrund des open-label Designs der Studie keiner Verzerrung unterliegt. Schließlich wurde zur Minimierung der Selektionsverzerrung ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (unter Verwendung der Interactive-Response-Technologie (IRT)) eingesetzt.

Weiterhin würde ein Doppelblinddesign zu einer unangemessen hohen Anzahl von Medikamentendosen bei den betroffenen kleinen Kindern führen, da die Gabe an Medikamentendosen in den Vergleichsgruppen gleich hoch sein müsste. Auch sind Tabletten vs. Sachets nicht einfach zu verblinden. Dialysepatienten weisen in der Regel eine der höchsten

täglichen Medikamentenbelastungen auf. Ein Doppelblinddesign hätte für die Kinder und Jugendlichen zu einer zusätzlichen Belastung geführt [47].

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Die präspezifizierten Wirksamkeitsendpunkte der PA-CL-PED-01 Studie orientierten sich an der zugelassenen Indikation des Phosphatbinders Sucroferric Oxyhydroxide. Primärer Endpunkt war die Änderung des Phosphatspiegels – daneben wurden weitere Laborparameter, wie z. B. der Kalziumspiegel und sicherheitsbezogene Ereignisse, wie z.B. UE, SUE, Studienabbrüche, erfasst (siehe Abschnitt 4.2.5.2; Patientenrelevanz der Endpunkte).

Die meisten Endpunkte, die in der Auswertung der Studie PA-CL-PED-01 vorliegen, werden als niedrig verzerrt eingeordnet, da weder auf Studienebene, noch auf Endpunktebene bedeutsame Verzerrungsfaktoren identifiziert wurden (Anhang 4-F).

Endpunkt	PA-CL-PED-01	Begründung
	Verzerrungspotential	
Gesamtmortalität	n.a.	Nicht erhoben
Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide -Gruppe	niedrig	Der Phosphatspiegel ist objektiv, reproduzierbar und präzise bestimmbar und wird routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt und wird nicht durch das Studiendesign beeinflusst
Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe	niedrig	Der Phosphatspiegel ist objektiv, reproduzierbar und präzise bestimmbar und wird routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt und wird nicht durch das Studiendesign beeinflusst
Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide- und Kalziumacetat - Gruppe	niedrig	Der Phosphatspiegel ist objektiv, reproduzierbar und präzise bestimmbar und wird routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt und wird nicht durch das Studiendesign beeinflusst
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie	niedrig	Der Kalziumspiegel ist objektiv, reproduzierbar und präzise bestimmbar und wird routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt und wird nicht durch das Studiendesign beeinflusst
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte für die Safety-Population, die nach dem ITT-Prinzip

Endpunkt	PA-CL-PED-01	
	Verzerrungspotential	Begründung
		definiert wurde und alle randomisierten Patienten einschloss
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	hoch	Subjektiver Endpunkt

Patientenrelevanz der Endpunkte

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wurden die in der o.g. Tabelle aufgeführten Endpunkte herangezogen. Insbesondere die anhaltende Hyperkalzämie, unerwünschtes Ereignis (UE), und Therapieabbruch aufgrund von UE wurden bereits in der Vergangenheit vom G-BA als patientenrelevant erachtet und werden daher im Folgenden nicht gesondert begründet. Die Sicherheit wurde auf Basis der folgenden Endpunkte bewertet: UE und Therapieabbruch aufgrund UE. Der Zusammenhang zwischen diesen Endpunkten und klinischen Ereignissen wird im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Beim Serumphosphat Spiegel selbst handelt es sich gemäß G-BA nicht um einen anerkannten patientenrelevanten Endpunkt. Eine Darlegung der Relevanz des Phosphat Spiegels auf das Krankheitsgeschehen wird ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Serumphosphat Spiegel von hoher therapeutischer Relevanz ist. Um die gut belegten Komplikationen und Langzeitfolgen einer Entgleisung des Serumphosphat Spiegels bei einer CKD zu mindern, ist eine regelhafte und empfohlene Therapie mit Phosphatbindern zur Senkung der Serumphosphat Spiegel in den altersspezifischen Normbereich angezeigt. Darüber hinaus ist es aufgrund der geschilderten unabsehbaren negativen Langzeiteffekte eines zu hohen Kalziumspiegels auch bei den Patienten ohne bereits bestehende Hyperkalzämie zweckmäßig kalziumfreie Phosphatbinder, wie Sucroferric Oxyhydroxide, zu nutzen.

Beleglage

Entsprechend den Anforderungen des IQWiG [3] zur Quantifizierung eines Zusatznutzens liegt für Sucroferric Oxyhydroxide die Voraussetzung für einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei mäßiger Ergebnissicherheit vor.

Begründung:

Für die Untersuchung zur Verbesserung des Phosphat Spiegels bei Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen mit CKD-Stadium 4-5 oder mit einer dialysepflichtigen CKD liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie (Evidenzstufe 1b) vor. Die Auswertung der PA-CL-PED-01 Studie weist bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene eine mäßige Ergebnissicherheit auf.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für das neue Anwendungsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxide bei der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Kindern ab 2 Jahren besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf:

Obwohl für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen eine Vielzahl an Phosphatbindern zur Verfügung steht, ist die Evidenzlage und Auswahl zugelassener Phosphatbinder bei Kindern und Jugendlichen stark beschränkt. Zur Phosphatkontrolle ist für die pädiatrische Population ab 7 Jahren nur der Wirkstoff Sevelamercarbonat spezifisch zugelassen. Für die Behandlung jüngerer Kinder steht kein zugelassener Phosphatbinder zur Verfügung. Zur Phosphatkontrolle wurden bzw. werden bei Kindern mit CKD daher off-label kalziumhaltige Phosphatbinder und – für Kinder unter 7 Jahren ebenfalls nicht zugelassen – Sevelamer eingesetzt. Wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben haben die bisherigen off-label-Therapien jedoch Nachteile, die unter Sucroferric Oxyhydroxide vermieden werden können.

Am 16. November 2020 hat die EMA eine Zulassungserweiterung des Wirkstoffes Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Kindern ab 2

Jahren und Jugendlichen mit CKD 4-5 oder einer Dialyse bestätigt, womit auch in dieser Patientengruppe dessen Sicherheit und Wirksamkeit belegt ist. Sucroferric Oxyhydroxide stellt damit für viele betroffene Kinder die erste zugelassene Therapieoption dar und deckt den therapeutischen Bedarf nach einem belegt wirksamen und sicheren kalziumfreien Phosphatbinder für Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD dar.

Die Aussagekraft der in diesem Dossier vorgelegten Studie wird trotz der vorzeitigen Beendigung als hoch beurteilt. Ein rein statistischer Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen ist daher jedoch erschwert. Die Sensitivitätsanalysen zeigen jedoch, was die medizinische Rationale nahe legt: Sucroferric Oxyhydroxide verbessert die therapie- und patientenrelevanten Endpunkte Serumphosphatspiegel, Hyperkalzämie und UE.

Die *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH* ist in der Gesamtschau der derzeitigen Evidenzlage in Kombination mit den hier vorgelegten Studienergebnissen der Auffassung, dass für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) in der pädiatrischen Patientenpopulation ab 2 Jahren ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

Im Folgenden erfolgt eine Darstellung der Studienergebnisse für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 4-153: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT „PA-CL-PED-01“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	PA-CL-PED-01 Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumacetat LS mean [95 % KI] RR [95 % KI] OR [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Veränderung der Serumphosphat Spiegel ^a von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2, FAS	LS Mean Unterschied (SE) ^b mmol/L: -0,284 [-0,764; 0,195] p = 0,2367 LS Mean Unterschied (SE) mg/dL: -0,880 [-2,365; 0,604] p = 0,2367	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit mindestens einer Episode von anhaltender Hyperkalzämie ^c während der gesamten Zeitspanne der Studie, FAS	RR = 0,4318 [0,1357; 1,3743] p = 0,2202 ^d OR = 0,3750 [0,0938; 1,4994] p = 0,1654 ^e	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis zum Ende der Phase 1, SAF	RR = 0,9301 [0,6516; 1,3275] p = 0,7901 ^c OR = 0,8077 [0,2717; 2,4014] p = 0,7009 ^d	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Ereignis zum Ende der Phase 2, SAF	RR = 1,0281 [0,7606; 1,3898] p = 1,0000 ^c OR = 1,1161 [0,3478; 3,5817] p = 0,8536 ^d	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Während Phase 1), SAF	RR = 0,5182 [0,1971; 1,3626] p = 0,2893 ^c OR = 0,4421 [0,1280; 1,5273] p = 0,1969 ^d	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Während Phase 2), SAF	RR = 0,8636 [0,0952; 7,8326] p = 1,0000 ^c OR = 0,8571 [0,0840; 8,7479] p = 0,8965 ^d	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar

PA-CL-PED-01 Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumacetat LS mean [95 % KI] RR [95 % KI] OR [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage			Ableitung des Ausmaßes
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Gesamte Studiendauer), SAF	RR = 0,5758 [0,2949; 1,3292] p = 0,2174 ^c OR = 0,4815 [0,1522; 1,5236] p = 0,2137 ^d	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar	

PA-CL-PED-01 Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumacetat LS mean [95 % KI] Ableitung des Ausmaßes RR [95 % KI] OR [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage				
Legende				
RR: Relatives Risiko				
OR: Odds Ratio				
KI=Konfidenzintervall				
a: Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit bzw. zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende (Angaben gemäß Studienprotokoll)				
	Obere Sicherheitsgrenze		Untere Sicherheitsgrenze	
Alter	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
0 bis 1 Jahr	2,91	9,0	1,62	5,0
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	2,42	7,5	1,45	4,5
≥ 6 Jahre bis 13 Jahre	2,26	7,0	1,13	3,5
≥ 13 Jahre bis 18 Jahre	2,26	7,0	0,81	2,5
Die altersabhängigen Sicherheitsgrenzwerte die in Modul 4 dargestellt werden, basieren auf Studienvorgaben. Diese Angaben stammen aus der KDOQI Leitlinie und sind mit einer Varianz +/- 20% dargestellt. Quelle: KDOQI 2009 [13]				
Die altersabhängigen Sicherheitsgrenzwerte die in Modul 4 dargestellt werden, basieren auf Studienvorgaben. Diese Angaben stammen aus der KDOQI Leitlinie und sind mit einer Varianz +/- 20% dargestellt.				
b: Die Ergebnisse stammen aus einem linearen Mixed Model, das die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 als abhängige Variable und die Behandlung, den Ausgangswert der Serumphosphatspiegel, das Alter (in Kategorien) beim Zeitpunkt der Randomisierung, die Region (Nicht-US/US) und das Geschlecht als fixe Effekte enthält. 2 LS-Mittelwert t-Test P-Werte werden angegeben				
c: Anhaltende Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit, bestätigt durch Wiederholungsprobe 1 Woche später (Angaben gemäß Studienprotokoll)				

PA-CL-PED-01 Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumacetat LS mean [95 % KI] Ableitung des Ausmaßes RR [95 % KI] OR [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage				
	Obere Sicherheitsgrenze		Untere Sicherheitsgrenze	
Alter	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
0 bis 1 Jahr	2,75	11,0	1,9	7,6
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	2,70	10,8	1,9	7,6
≥ 6 Jahre bis 13 Jahre	2,60	10,3	1,9	7,6
≥ 13 Jahre bis 18 Jahre	2,60	10,2	1,9	7,6
Die altersabhängigen Sicherheitsgrenzwerte die in Modul 4 dargestellt werden, basieren auf Studienvorgaben. Diese Angaben stammen aus der KDOQI Leitlinie und sind mit einer Varianz +/- 20% dargestellt. Quelle: KDOQI 2009 [13]				
Obere Sicherheitsgrenzen basierend auf National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Nutrition Guidelines, 2008. Untergrenzen basieren auf Literaturquellen (Rees L, Brogan PA, Bockenhauer D and Webb NJA. Paediatric Nephrology, 2nd edition, 2012).				
d: Exakter Test nach Fisher e: Wald Chi ² Test FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall vs. = versus SAF = Safety Analysis Set				

Endpunkte, die in Tabelle 4-153 nicht aufgeführt sind, wurden als nicht patientenrelevant betrachtet.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf der Basis des Schemas, das vom IQWiG [3] veröffentlicht wurde, im ersten Schritt für jeden Endpunkt die Zielgrößenkategorie festgelegt. Anschließend wurde auf Basis der Ergebnisdaten die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt ermittelt.

PA-CL-PED-01 war eine multizentrische, randomisierte, prospektive, open-label, aktiv kontrollierte, Phase III Studie mit einer Vergleichsgruppe zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Kalziumacetat. Aufgrund geänderter Studienanforderungen der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) wurde die geplante Populationsgröße der Studie nicht erreicht. Aufgrund dessen ist ein rein statistischer Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen erschwert.

Zwar erreichte die Studie nicht die für einen Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe vorgesehene Populationsgröße (statistische Power), dennoch weist eine post-hoc durchgeführte Gegenüberstellung der beiden Therapiegruppen eine Nicht-Unterlegenheit von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat für alle patientenrelevanten Endpunkte auf. Aufgrund dessen wird die quantitative Aussagesicherheit dieser Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens zwar geschwächt, aber nicht grundsätzlich in Frage gestellt. Insofern ergibt sich bei den Unterschieden zwischen den Therapiearmen der Studie PA-CL-PED-01 für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens eine mögliche Aussagesicherheit für einen „Anhaltspunkt“.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind vorhanden, aber aus den geschilderten Gründen nicht statistisch signifikant. Einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zeigt sich für folgende Endpunkte:

Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)

- Patienten mit mindestens einer Episode von anhaltender Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)
- Schwerwiegende Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden unter Sucroferric Oxyhydroxide weniger häufig als unter der Vergleichstherapie beobachtet. Bei 4,5% (Sucroferric Oxyhydroxide) bzw. bei 10,5% (Kalziumacetat) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat dieses Ereignis während der Behandlung auf.

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (während Phase 1 und gesamter Studiendauer) (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)

Ein Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über einige Endpunkte hinweg lässt sich aus den Subgruppenanalysen ablesen.

- Betreffend Alter zeigt sich eine Tendenz, dass das Ergebnis für eine Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 bei der Subpopulation der ≥ 12 bis < 18 -Jährigen zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide ausfällt.
- Für das Geschlecht zeigt sich eine Tendenz, dass das Ergebnis für eine Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 bei den männlichen Patienten zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide ausfällt.
- Patienten unter Dialyse weisen eine Tendenz zu einem besseren Ergebnis betreffend Veränderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2 für Sucroferric Oxyhydroxide auf.
- Betreffend Alter zeigt sich eine Tendenz, dass unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten bei ≥ 6 bis < 18 -jährigen Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide über die gesamte Studiendauer weniger häufig auftreten.
- Demgegenüber tritt für diesen Endpunkt bei weiblichen Patienten unter Kalziumacetat der Abbruch der Studienmedikation während der Phase 1 weniger häufig auf als unter Sucroferric Oxyhydroxide.
- Beim Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie zeigt sich für die Altersgruppe der ≥ 12 bis < 18 -jährigen eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide.

Diesem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen stehen verschiedene Endpunkte gegenüber, für die ein potentieller Schaden nicht auszuschließen ist:

- „Schwerwiegende mit der Behandlung einhergehenden UEs“ wurden unter Sucroferric Oxyhydroxide insgesamt häufiger als unter der Vergleichstherapie beobachtet. Bei 27,3% (Sucroferric Oxyhydroxide) bzw. bei 15,8% (Kalziumacetat) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat dieses Ereignis während der Behandlung auf. Es handelte sich hierbei hauptsächlich um die Behandlung einer Hypertonie (7,6% vs 0,0%), Untersuchungen im Zusammenhang mit Veränderungen der Laborwerte und Gewichtszunahmen (7,6% vs 5,3%).
- Hypertonie als schwerwiegendes Ereignis wurde unter Sucroferric Oxyhydroxide häufiger als unter der Vergleichstherapie beobachtet. Bei 7,6% (Sucroferric

Oxyhydroxide) bzw. bei 0,0% (Kalziumacetat) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat dieses Ereignis während der Behandlung auf. Die geringen Fallzahlen (n=5/66 Sucroferric Oxyhydroxide / n=0/19 Kalziumacetat) lassen keinen eindeutigen Rückschluss zu.

Schlussfolgerung

Anhand der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten PA-CL-PED-01 Studie konnte für verschiedene Endpunkte der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber anderen Phosphatbindern wie Kalziumacetat dargestellt werden. Dies ließ sich insbesondere für die Sicherheitsendpunkte „Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 2“, „anhaltende Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie“ und „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ zeigen. Für Wirksamkeitsendpunkte ließ sich in Subgruppenanalysen eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide erkennen.

Aufgrund der geringen Populationsgröße und der verkürzten Studiendauer sind, außer in den oben genannten Sensitivitätsanalysen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und der Vergleichsgruppe abzuleiten. Die post-hoc Analysen zeigen jedoch für einzelne Endpunkte eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide.

Sensitivitätsanalysen bestätigen die Annahme, dass eine Ungleichverteilung der Altersgruppen zu verzerrten Ergebnissen geführt hat. Wird diese Verzerrung aufgrund der Altersgruppen adressiert, konnten statistisch signifikant bessere Ergebnisse für die Phosphatsenkung durch Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der Vergleichsgruppe gezeigt werden. Darüber hinaus wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren identifiziert.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ergibt sich für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.1.5) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1.6) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.1.7) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²², Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006²⁴) 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 2006²⁵) 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

²² Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²³ 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.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Product Information - EMEA/H/C/002705 - X/0020/G. 2020.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal P. Studienbericht zur Studie PA-CL-PED-01: Clinical Study Report - An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia. 2019.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 05.11.2020. Allgemeine Methoden Version 6.0. [Internet]. 2020 [cited 17.11.2020. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-298. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft getreten am 13. Oktober 2020. [Internet]. 2020 [cited 17.11.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf
6. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J. 2016 Aug;9(4):583-91. 10.1093/ckj/sfw047 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27478602>.
7. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatr Nephrol. 2007 Dec;22(12):1999-2009. 10.1007/s00467-006-0410-1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310363>.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International. 2009;76(Supplement 113). <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2009-CKD-MBD-Guideline-English.pdf>.
9. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/>.
10. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520607>.
11. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease - Guideline 4. [Internet]. 2005 [updated 2005; cited]. Available from: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/guide_4.htm.

12. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006 Feb;21(2):151-9. 10.1007/s00467-005-2082-7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16247644>.
13. KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar;53(3 Suppl 2):S11-104. 10.1053/j.ajkd.2008.11.017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231749>.
14. Block GA. Control of serum phosphorus: implications for coronary artery calcification and calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis). *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001 Nov;10(6):741-7. 10.1097/00041552-200111000-00003 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11706300>.
15. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010 Apr 8;362(14):1312-24. 10.1056/NEJMra0912522 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375408>.
16. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):769-78. 10.1007/s00467-009-1337-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898875>.
17. National Kidney Foundation. Mineral and Bone Disorder [Internet]. 2014 [updated 2014 01-12-2018; cited]. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/MineralBoneDisorder>.
18. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002 Jul 2;106(1):100-5. 10.1161/01.cir.0000020222.63035.c0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093777>.
19. Rashid R, Neill E, Maxwell H, Ahmed SF. Growth and body composition in children with chronic kidney disease. *Br J Nutr.* 2007 Feb;97(2):232-8. 10.1017/S0007114507252675 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298690>.
20. Rees L, Shroff R. The demise of calcium-based phosphate binders-is this appropriate for children? *Pediatr Nephrol.* 2015 Dec;30(12):2061-71. 10.1007/s00467-014-3017-y <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25543193>.
21. Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C, Naud C, Ranchin B. Hyperphosphatemia and Chronic Kidney Disease: A Major Daily Concern Both in Adults and in Children. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan 29. 10.1007/s00223-020-00665-8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996964>.
22. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2909-16. 10.1093/ndt/gfm286 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517792>.
23. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1478-83. 10.1056/NEJM200005183422003 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816185>.
24. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Goodkin DA, Keen ML, Van Dijk PC, et al. Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):254-62. 10.1046/j.1523-1755.2003.00064.x <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787417>.

25. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):31-8. 10.1038/sj.ki.5002009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091124>.
26. Haffner D, Leifheit-Nestler M. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of aiming for normal PTH levels. *Pediatr Nephrol.* 2020 Mar;35(3):485-91. 10.1007/s00467-019-04399-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31823044>.
27. National Kidney Foundation. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) [Internet]. 2020 [updated 2020; cited]. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/gfr>.
28. Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Jun;15(3):198-206. 10.1007/s11914-017-0365-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28455644>.
29. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:263-76. 10.2147/IJNRD.S191156 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31920363>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-041. 2014.
32. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0196/2018. 2018.
33. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Hyperphosphataemia [Internet]. 2019 [updated 2019 September 10; cited 2020 Dec 02]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688764>.
34. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [cited 2020 Dec 02]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43.
35. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia. Study Protocol. Provided by ClinicalTrials.gov [Internet]. 2015 [updated 2015 September 10; cited 2020 Dec 02]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02688764>; https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/64/NCT02688764/Prot_000.pdf.
36. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia . Statistical Analysis Plan. Protocol PA-CL-PED-01. Provided by ClinicalTrials.gov [Internet]. 2015 [updated 2015 September 10; cited 2020 Dec 02]. Available from:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02688764>;
https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/64/NCT02688764/SAP_001.pdf.
37. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Hyperphosphataemia Study results [Internet]. 2019 [updated 2019 September 10; cited 2020 Dec 02]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688764>.
 38. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia Clinical Study results [cited 2020 Dec 02]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43.
 39. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. A Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate(Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia. Study Results [Internet]. 2019 [updated 2019; cited 2020 Dec 02]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004155-43/results>.
 40. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. An Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Hyperphosphataemia [updated 2019 Apr 29; cited 2020 Dec 02]. In: WHO ICTRP [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02688764>.
 41. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [Internet]. [cited 2020 Dec 02].
 42. Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G, Fila M, Stoica C, Fathallah-Shaykh S, et al. Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2020 Oct 27. 10.1007/s00467-020-04805-y <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33106892>.
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Serumphosphat Spiegelkontrolle bei chronischer Nierenerkrankung). 2014.
 44. Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014 May 21;34(3):302-16. 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798565>.
 45. NICE. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London2015.
 46. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154. 10.1053/j.ajkd.2006.12.005 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276798>.

47. Blydt-Hansen TD, Pierce CB, Cai Y, Samsonov D, Massengill S, Moxey-Mims M, et al. Medication treatment complexity and adherence in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Feb;9(2):247-54. 10.2215/CJN.05750513 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262500> <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/9/2/247.full.pdf>.
48. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;4(6):1089-96. 10.2215/CJN.00290109 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423571>.
49. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Protocol PA-CL-PED-01 An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia Analyses for AMNOG Dossier [Internet]. 2020 [updated 2020; cited].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 bis 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-155: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 09, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.11.2020 [Letzte Datenbankaktualisierung: 09.11.2020]	
Zeitsegment	1946 to November 09, 2020, keine Einschränkung	
Suchfilter	<ol style="list-style-type: none"> 1. Filter für randomisierte, kontrollierte Studien nach Wong 2006²⁷, Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity²⁸ 2. Filter für randomisierte, kontrollierte Studien gemäß Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions²⁹), Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: Sensitivity-maximizing version (2008 revision), Ovid format³⁰ 	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	sucroferric oxyhydroxide.nm.	38
2	PA21 compound.nm.	13
3	Ferric compounds/ and Sucrose/	143
4	(Sucroferric oxyhydroxid\$ or Sucro-ferric oxyhydroxid\$).af.	75
5	(PA21 or "PA 21").af.	87
6	(iron\$ adj III adj (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or oxid? hydroxid\$)).af.	51
7	(iron\$ adj5 (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or oxid? hydroxid\$)).af.	715
8	(eisen adj5 (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or hydroxidoxid\$ or oxid? hydroxid\$ or oxidhydroxid\$)).af.	0
9	ferric oxyhydroxid\$.af.	566
10	Velphoro\$.af.	9
11	Zyphorel\$.af.	0
12	"P-TOL".mp.	192
13	((Polynuclear or pn) adj iron\$ adj III).af.	22
14	((Polynuclear or pn) adj (FeOOH or "FEO OH")).af.	0
15	or/1-14	1576
16	Randomized controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	964160

²⁷ Quelle: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455

²⁸ Der Suchfilter wurde durch ein Platzhalterzeichen etwas erweitert.

²⁹ Quelle: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. URL: www.training.cochrane.org/handbook.

³⁰ Der Suchfilter wurde etwas erweitert.

17	15 and 16	48
18	exp randomized controlled trial/	517611
19	controlled clinical trial.pt.	93916
20	randomi#ed.mp.	904440
21	placebo.ab.	212380
22	Drug therapy.fs.	2249611
23	randomly.ab.	344514
24	groups.ab.	2113811
25	trial.ab.	526735
26	or/18-25	4891612
27	26 not (exp animals/ not humans.sh.)	4255346
28	15 and 27	212
29	17 or 28	213

Tabelle 4-156: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 November 09	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.11.2020 [Letzte Datenbankaktualisierung: 09.11.2020]	
Zeitsegment	1974 to 2020 November 09, keine Einschränkung	
Suchfilter	1. Filter für randomisierte, kontrollierte Studien nach Wong 2006 ³¹ , Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity 2. Filter für randomisierte, kontrollierte Studien gemäß Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ³² , Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2018 revision); Ovid format	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	sucroferric oxyhydroxide/	198
2	iron based phosphate binder PA21/	1
3	12134-57-5.rn.	165
4	(Sucroferric oxyhydroxid\$ or Sucro-ferric oxyhydroxid\$).af.	202
5	(PA21 or "PA 21").af.	155
6	(iron\$ adj III adj (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or oxid? hydroxid\$)).af.	68

³¹ Quelle: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455

³² Quelle: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. URL: www.training.cochrane.org/handbook.

7	(iron\$ adj5 (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or oxid? hydroxid\$)).af.	802
8	(eisen adj5 (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or hydroxidoxid\$ or oxid? hydroxid\$ or oxidhydroxid\$)).af.	0
9	ferric oxyhydroxid\$.af.	183
10	Velphoro\$.af.	39
11	Zyphorel\$.af.	0
12	"P-TOL".mp.	113
13	((Polynuclear or pn) adj iron\$ adj III).af.	36
14	((Polynuclear or pn) adj (FeOOH or "FEO OH")).af.	0
15	or/1-14	1315
16	random\$.tw. or placebo\$.mp. or double-blind\$.tw.	1861204
17	15 and 16	73
18	Randomized controlled trial/	632290
19	Controlled clinical study/	466684
20	random\$.ti,ab.	1602825
21	randomization/	89082
22	intermethod comparison/	267737
23	Placebo.ti,ab.	315433
24	(compare or compared or comparison).ti,ot.	525386
25	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2209401
26	(open adj label).ti,ab.	83083
27	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	238818
28	double blind procedure/	178742
29	parallel group\$1.ti,ab.	26527
30	(crossover or cross over).ti,ab.	108233
31	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.	342568
32	(assigned or allocated).ti,ab.	403722
33	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	363957
34	(volunteer or volunteers).ti,ab.	253730
35	human experiment/	525431
36	trial.ti.	314965
37	or/18-36	5214385
38	(random\$ adj sampl\$ adj7 ("cross section\$" or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	8312
39	Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)	252432
40	((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab.	17873

41	(Systematic review not (trial or study)).ti.	158590
42	(nonrandom\$ not random\$).ti,ab.	16613
43	"Random field\$".ti,ab.	2446
44	(random cluster adj3 sampl\$).ti,ab.	1321
45	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti.	845460
46	"we searched".ab. and (review.ti. or review.pt.)	34136
47	"update review".ab.	112
48	(databases adj4 searched).ab.	38955
49	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1090994
50	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2296022
51	or/38-50	3594432
52	37 not 51	4637511
53	15 and 52	159
54	17 or 53	176

Tabelle 4-157: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.11.2020 [Letzte Datenbankaktualisierung: Oktober 2020]	
Zeitsegment	1991 to October 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ferric compounds/ and Sucrose/	31
2	(Sucroferric oxyhydroxid\$ or Sucro-ferric oxyhydroxid\$).af.	50
3	(PA21 or "PA 21").af.	55
4	(iron\$ adj III adj (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or oxid? hydroxid\$)).af.	16
5	(iron\$ adj5 (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or oxid? hydroxid\$)).af.	37
6	(eisen adj5 (oxyhydroxid\$ or hydroxid? oxid\$ or hydroxidoxid\$ or oxid? hydroxid\$ or oxidhydroxid\$)).af.	0
7	ferric oxyhydroxid\$.af.	2
8	Velphoro\$.af.	11
9	Zyphorel\$.af.	0
10	"P-TOL".mp.	0
11	((Polynuclear or pn) adj iron\$ adj III).af.	14
12	((Polynuclear or pn) adj (FeOOH or "FEO OH")).af.	0

13	or/1-12	113
----	---------	-----

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-158: (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ClinicalTrials.gov**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	02.12.2020	
Eingabeoberfläche	Standard, Suchfeld: Other Terms	
Suchstrategie ⁽¹⁾	PA21 OR "PA 21" OR "PA-21" OR sucroferric oxyhydroxide OR Velphoro OR ferric oxyhydroxide OR iron III oxyhydroxide OR Polynuclear iron III OR Eisen III oxyhydroxide	
Treffer	22	
URL Treffer	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PA21+OR+%22PA+21%22+OR+%22PA-21%22+OR+sucroferric+oxyhydroxide+OR+Velphoro+OR+ferric+oxyhydroxide+OR+iron+III+oxyhydroxide+OR+Polynuclear+iron+III+OR+Eisen+III+oxyhydroxide&entry=&state=&city=&dist=	
Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen		
Suchbegriff / Phrase		Treffer
1	PA21	17
2	"PA-21"	17
3	"PA 21"	17

4	<i>sucroferric oxyhydroxide</i>	8
5	<i>Sucro-ferric oxyhydroxide</i>	0
6	<i>Velphoro</i>	8
7	<i>zyphorel</i>	0
8	<i>"P-TOL"</i>	0
9	<i>Ferric oxyhydroxide</i>	3
10	<i>iron III oxyhydroxide</i>	2
11	<i>Polynuclear iron III</i>	3
12	<i>Eisen III oxyhydroxide</i>	2
13	<i>Eisen III oxyhydroxid</i>	0
14	<i>Eisen III hydroxid oxid</i>	0
15	<i>Eisen III oxidhydroxid</i>	0
<i>(1) Um die finale Suche möglichst einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchbegriffe mit Treffern wurden mit OR kombiniert und die Ergebnisse der finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.</i>		

Tabelle 4-159 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	02.12.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie ⁽¹⁾	PA21 OR sucroferric oxyhydroxide OR Velphoro OR ferric oxyhydroxide OR iron III oxyhydroxide OR Polynuclear iron III	
Treffer	65 Datensätze zu 42 Studien	
Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen		
Suchbegriff / Phrase		Treffer
Test Suchbegriff 1	PA21	44 Datensätze zu 22 Studien
Test Suchbegriff 2	PA-21	0
Test Suchbegriff 3	PA 21	0
Test Suchbegriff 4	<i>sucroferric oxyhydroxide</i>	25 Datensätze zu 21 Studien
Test Suchbegriff 5	<i>Sucro-ferric oxyhydroxide</i>	0
Test Suchbegriff 6	<i>Velphoro</i>	13 Datensätze zu 10 Studien
Test Suchbegriff 7	<i>zyphorel</i>	0
Test Suchbegriff 8	<i>P-TOL</i>	0
Test Suchbegriff 9	<i>Ferric oxyhydroxide</i>	17 Datensätze zu 2 Studien
Test Suchbegriff 10	<i>iron III oxyhydroxide</i>	17 Datensätze zu 2 Studien
Test Suchbegriff 11	<i>Polynuclear iron III</i>	1 Datensatz zu 1 Studie
Test Suchbegriff 12	<i>Eisen III oxyhydroxide</i>	0
Test Suchbegriff 13	<i>Eisen III oxyhydroxid</i>	0
Test Suchbegriff 14	<i>Eisen III hydroxid oxid</i>	0

Test Suchbegriff 15	Eisen III oxidhydroxid	0
<p>⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchbegriffe mit Treffern wurden mit OR kombiniert und die Ergebnisse der finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.</p>		

Tabelle 4-160 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	02.12.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie ^{(1), (2)}	Kombination der Suchergebnisse für die folgenden Suchbegriffe: <ul style="list-style-type: none"> - PA21 (Suchbegriff 1, 6 Treffer) - sucroferric oxyhydroxide (Suchbegriff 4, 5 Treffer) - Velphoro (Suchbegriff 6, 6 Treffer) - iron III oxyhydroxide (Suchbegriff 10, 2 Treffer) 	
Alle Treffer	19 (enthält 9 Duplikate)	
Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen		
Suchbegriff / Phrase		Treffer
Test Suchbegriff 1	PA21	6
Test Suchbegriff 2	PA-21	0
Test Suchbegriff 3	"PA 21"	0
Test Suchbegriff 4	sucroferric oxyhydroxide	5
Test Suchbegriff 5	Sucro-ferric oxyhydroxide	0
Test Suchbegriff 6	Velphoro	6
Test Suchbegriff 7	zyphorel	0
Test Suchbegriff 8	P-TOL	0
Test Suchbegriff 9	Ferric oxyhydroxide	0
Test Suchbegriff 10	iron III oxyhydroxide	2
Test Suchbegriff 11	Polynuclear iron III	0
Test Suchbegriff 12	Eisen III oxyhydroxide	0
Test Suchbegriff 13	Eisen III oxyhydroxid	0
Test Suchbegriff 14	Eisen III hydroxid oxid	0
Test Suchbegriff 15	Eisen III oxidhydroxid	0
<p>⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet.</p> <p>⁽²⁾ Die Kombination der Suchbegriffe 1, 4, 6 und 10 mit "OR" erbrachte ein fehlerhaftes Ergebnis. Deshalb wurden die Ergebnisse für diese Suchbegriffe separat heruntergeladen.</p>		

Tabelle 4-161 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS)

Studienregister/ Studienergebnis- datenbank	AMIce Arzneimittel öffentlicher Teil (früher AMIS), Modul "Klinische Prüfungen" (PharmNet.Bund, Klinische Prüfungen) und Modul "Arzneimittel"		
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/#amis-oeff https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	06.12.2020		
Finale Suchstrategie⁽¹⁾	Kombination der Ergebnisse aus den Suchstrategien 1-8 (siehe unten)		
Alle Treffer	8 (inklusive 2 Duplikate)		
Modul "Klinische Prüfungen" https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html			
Eingabeoberfläche	Standard		
Suchstrategien	Suchprinzip	Dokumentierte Suchstrategie im Modul "Klinische Prüfungen"	Treffer Studien (enthaltene Ergebnisberichte)
Suchstrategie 1	?PA21? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code] ODER ?PA-21? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code] ODER ?PA 21? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]	(((((FT=?PA21? OR (ASUINN=?"PA21"? OR ASUSUPPCODE=?"PA21"? OR ASUODESCNAME=?"PA21"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"PA21"? OR MEDPROD:MPNAME=?"PA21"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"PA21"?)) OR FT=?PA-21?) OR (ASUINN=?"PA-21"? OR ASUSUPPCODE=?"PA-21"? OR ASUODESCNAME=?"PA-21"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"PA-21"? OR MEDPROD:MPNAME=?"PA-21"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"PA-21"?)) OR FT=?PA 21?) OR (ASUINN=?"PA 21"? OR ASUSUPPCODE=?"PA 21"? OR ASUODESCNAME=?"PA 21"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"PA 21"? OR MEDPROD:MPNAME=?"PA 21"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"PA 21"?))	5 (keine Ergebnisberichte)
Suchstrategie 2	?Velphoro? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code] ODER ?Sucroferric oxyhydroxid? [Textfelder, Active	(((((FT=?Velphoro? OR (ASUINN=?"Velphoro"? OR ASUSUPPCODE=?"Velphoro"? OR ASUODESCNAME=?"Velphoro"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Velphoro"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Velphoro"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Velphoro"?)) OR FT=?Sucroferric oxyhydroxid?) OR (ASUINN=?"Sucroferric oxyhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Sucroferric	2 (keine Ergebnisberichte)

	<i>Substance, Product Name/Code]</i> ODER ?Ferric oxyhydroxid? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i>	oxyhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Sucroferric oxyhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Sucroferric oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Sucroferric oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"S ucroferric oxyhydroxid"?)) OR FT=?Ferric oxyhydroxid?) OR (ASUINN=?"Ferric oxyhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Ferric oxyhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Ferric oxyhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ferric oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ferric oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"F erric oxyhydroxid"?	
Suchstrategie 3	?Polynuclear iron? <i>[Textfeld er, Active Substance, Product Name/Code]</i> ODER ?Iron III oxyhydroxid? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i> ODER ?Iron(III)oxyh ydroxid? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i>	((((((FT=?Polynuclear iron? OR (ASUINN=?"Polynuclear iron"? OR ASUSUPPCODE=?"Polynuclear iron"? OR ASUODESCNAME=?"Polynuclear iron"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Polynuclear iron"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Polynuclear iron"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"P olynuclear iron"?)) OR FT=?Iron III oxyhydroxid?) OR (ASUINN=?"Iron III oxyhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Iron III oxyhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Iron III oxyhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Iron III oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Iron III oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ir on III oxyhydroxid"?)) OR FT=?Iron III oxyhydroxid?) OR (ASUINN=?"Iron(III)oxyhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Iron(III)oxyhydroxid" ? OR ASUODESCNAME=?"Iron(III)oxyhydroxi d"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Iron(III)oxyhydr oxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Iron(III)oxyhydr	0

		oxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Iron(III)oxyhydroxid"?)	
Suchstrategie 4	P-TOL? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i> ODER ?Zyphorel? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i>	(((((FT=P-TOL? OR (ASUINN="P-TOL"? OR ASUSUPPCODE="P-TOL"? OR ASUODESCNAME="P-TOL"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="P-TOL"? OR MEDPROD:MPNAME="P-TOL"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="P-TOL"?)) OR FT=?Zyphorel?) OR (ASUINN=?"Zyphorel"? OR ASUSUPPCODE=?"Zyphorel"? OR ASUODESCNAME=?"Zyphorel"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Zyphorel"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Zyphorel"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Zyphorel"?)	0
Suchstrategie 5	?Eisen III oxyhydroxid? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i> ODER ?Eisen III hydroxid oxid? <i>[Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]</i>	(((((FT=?Eisen III oxyhydroxid? OR (ASUINN=?"Eisen III oxyhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Eisen III oxyhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Eisen III oxyhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Eisen III oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Eisen III oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Eisen III oxyhydroxid"?) OR FT=?Eisen III hydroxid oxid?) OR (ASUINN=?"Eisen III hydroxid oxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Eisen III hydroxid oxid"? OR ASUODESCNAME=?"Eisen III hydroxid oxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Eisen III hydroxid oxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Eisen III hydroxid oxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Eisen III hydroxid oxid"?) OR FT=?Eisen III oxidhydroxid?) OR (ASUINN=?"Eisen III oxidhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Eisen III oxidhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Eisen III oxidhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Eisen III oxidhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Eisen III oxidhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Eisen III oxidhydroxid"?)	0

Suchstrategie 6	?Eisen(III)oxyhydroxid? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code] ODER ?Eisen(III)hydroxid oxid? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code] ODER ?Eisen(III)oxidhydroxid? [Textfelder, Active Substance, Product Name/Code]	(((((FT=?Eisen III oxyhydroxid? OR (ASUINN=?"Eisen(III)oxyhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Eisen(III)oxyhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Eisen(III)oxyhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Eisen(III)oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Eisen(III)oxyhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Eisen(III)oxyhydroxid"?)) OR FT=?Eisen III hydroxid oxid?) OR (ASUINN=?"Eisen(III)hydroxid oxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Eisen(III)hydroxid oxid"? OR ASUODESCNAME=?"Eisen(III)hydroxid oxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Eisen(III)hydroxid oxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Eisen(III)hydroxid oxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Eisen(III)hydroxid oxid"?)) OR FT=?Eisen III oxidhydroxid?) OR (ASUINN=?"Eisen(III)oxidhydroxid"? OR ASUSUPPCODE=?"Eisen(III)oxidhydroxid"? OR ASUODESCNAME=?"Eisen(III)oxidhydroxid"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Eisen(III)oxidhydroxid"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Eisen(III)oxidhydroxid"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Eisen(III)oxidhydroxid"?))	0
Suchstrategie 7	PA-CL-PED-01 [Sponsor's protocol code no.] ODER NCT02688764 [US NCT no.] ODER 2015-004155-43 [EudraCT no.]	(CTSPONSPROTNR="PA-CL-PED-01"? OR CTUSNCTNR="NCT02688764"?) OR CTEUDRACTNR="2015-004155-43"?	1 (keine Ergebnisberichte)
Modul Arzneimittel			
Eingabeoberfläche	Standard		
Suchstrategie 8	Velphoro [Arzneimittelname]	(4 Produkte) Keine Zusatzdokumente	

		mit Ergebnisberichten
⁽¹⁾ Da zur Erstellung der Suchstrategie immer nur eine begrenzte Zahl an Eingabefeldern zur Verfügung steht wurden 8 separate Suchstrategien erstellt. Davon gingen die Ergebnisse der Suchstrategien 1, 2 und 7 in die finalen Suchergebnisse ein.		

Tabelle 4-162 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMA Clinical Data

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EMA Clinical Data	
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search#div-btns	
Datum der Suche	06.12.2020	
Eingabeoberfläche 1	Advanced Search	
Product Name	Velphoro	0
Active Substance	Sucroferric oxyhydroxide	0
ATC code	V03AE05	0
Marketing authorisation holder / applicant	Vifor	0
Marketing authorisation holder / applicant	Fresenius	0 (1 aber anderes Produkt "pemetrexed")
Eingabeoberfläche 2	Basic Search	
Basic Search Field	PA-21	0
Basic Search Field	Sucroferric oxyhydroxide	0
Eingabeoberfläche 3	Browse by Category	
Product Name	Velphoro	0
Alle Treffer	0	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-163 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Anonymous. Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) for hyperphosphatemia. Medical Letter on Drugs & Therapeutics. 2014; 56 (1449): 76-77	Anderer Studientyp
2	Bataille, P, Delattre, V., Daroux, M. Sucroferric oxyhydroxide, a novel iron-based phosphate binder. Which current use in dialysis patients? Nephrologie et Therapeutique. 2017; 13, Suppl 1: S103-S108	Anderer Studientyp
3	Bousher, A., Al-Makki, A., Sutton, J., Shepler, B. A review of sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia in patients receiving dialysis. Clinical Therapeutics. 2014; 36 (12): 2082-2093	Anderer Studientyp
4	Chonchol, M., Wuthrich, R. P., Rakov, V., Gaillard, S., Tumlin, J. A. Iron-based phosphate binder PA21: Effective and well tolerated in ckd hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases. 2012; 59 (3): A27	Anderer Population
5	Floege, J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. Journal of Nephrology. 2016; 29 (3): 239-340	Anderer Studientyp

6	Greenbaum, L. A. An open-label, randomised, active-controlled, parallel group, multicentre, phase 3 study to investigate the safety and efficacy of PA21 (VelphoroA(R)) and calcium acetate (phoslyraA(R)) in paediatric and adolescent CKD patients with hyperphosphataemia. <i>Clinicaltrials.gov/show/nct02688764</i> . 2016	Duplikat
7	Greig, S. L., Plosker, G. L. Sucroferric oxyhydroxide: a review in hyperphosphataemia in chronic kidney disease patients undergoing dialysis. <i>Drugs</i> . 2015; 75 (5): 533-42	Anderer Studientyp
8	Ketteler, M., Floege, J., Rastogi, A., Sprague, S., Gaillard, S., Lopfe, M., Wilhelm, M., Covic, A. PA21, a novel iron-based phosphate binder, showed no interaction with fat-soluble vitamins in a phase 3 study. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> . 2013; 1: i155-i156	Andere Population
9	Ketteler, M., Liangos, O., Biggar, P. H. Treating hyperphosphatemia - current and advancing drugs. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2016; 17 (14): 1873-1879	Anderer Studientyp
10	Mills, F., Qureshi, H., Banks, G., Haitsma, G., Walpen, S., Vrouchou, P. Cost-Utility of Sucroferric Oxyhydroxide for the Treatment of Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Dialysis in Canada. <i>Value in Health</i> . 2018; 21 (Suppl 3): S478	Anderer Studientyp
11	Monden, C., Hamano, T., Monden, K., Isaka, Y. The effect of PA21 on serum FGF23 levels in hemodialysis patients. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> . 2017; 32 (Suppl 3): iii679-iii980	Andere Population
12	NCT. PA21 Phase II Clinical Study in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. 2012. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521494	Andere Population
13	Nissenson, A. R., Lindsay, R. M., Swan, S., Seligman, P., Strobos, J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: North American Clinical Trial. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> . 1999; 33 (3): 471-482	Andere Population

14	Nyvad, O., Danielsen, H., Madsen, S. Intravenous iron-sucrose complex to reduce epoetin demand in dialysis patients. <i>Lancet</i> . 1994; 344 (8932): 1305-1306	Anderer Studientyp
15	Otsuki, T., Utsunomiya, K., Moriuchi, M., Horikoshi, S., Suzuki, H., Okamura, M., Maruyama, N., Shibahara, N., Abe, M. Effect of sucroferric oxyhydroxide on fibroblast growth factor 23 levels in hemodialysis patients. <i>Nephron</i> . 2018; 140 (3): 161-168	Andere Population
16	Peter, W. L. S., Wazny, L. D., Weinhandl, E., Cardone, K. E., Hudson, J. Q. A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progress or Just Higher Costs? <i>Drugs</i> . 2017; 77 (11): 1155-1186	Anderer Studientyp
17	Rastogi, A., Covic, A., Floege, J., Ketteler, M., Chong, E., Gaillard, S., Lisk, L., Sprague, S. PA21 - A novel iron-based phosphate binder with a low pill burden: Tolerance in dialysis patients. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> . 2013; 61 (3): A81	Andere Population
18	Rastogi, A., Covic, A., Floege, J., Ketteler, M., Spinowitz, B., Botha, J., Gaillard, S., Sprague, S. M. No clinically relevant changes in vitamin d concentrations with PA21, A novel iron-based phosphate binder, over 52 weeks. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> . 2014; 63 (5): A94	Andere Population
19	Ruospo, M., Palmer, S. C., Natale, P., Craig, J. C., Vecchio, M., Elder, G. J., Strippoli, G. F. M. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2018 (8): keine Paginierung	Anderer Studientyp
20	Schmid, H., Lederer, S. R. Novel iron-containing phosphate binders for treatment of hyperphosphatemia. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2015; 16 (14): 2179-2191	Anderer Studientyp
21	Sekercioglu, N., Thabane, L., Diaz Martinez, J. P., Nesrallah, G., Longo, C. J., Busse, J. W., Akhtar-Danesh, N., Agarwal, A., Al-Khalifah, R., Iorio, A., Guyatt, G. H. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2016; 11 (5). Keine Paginierung	Anderer Studientyp

22	Sekercioglu, N., Veroniki, A. A., Thabane, L., Busse, J. W., Akhtar-Danesh, N., Iorio, A., Lopes, L. C., Guyatt, G. H. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. PLoS ONE. 2017: 12 (3). Keine Paginierung	Anderer Studientyp
23	Xie, D., Ye, N., Li, M. A systematic review on the efficacy and safety of PA21 versus sevelamer in dialysis patients. International Urology and Nephrology. 2018; 50 (5): 905-909	Anderer Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-164 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien / Studienregistereinträge	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov ^a		
1	Ardelyx. Study to Evaluate the Efficacy of Tenapanor as Adjunctive Therapy to Phosphate Binder Therapy. Zuletzt aktualisiert: 03.09.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824587 .	Andere Population
2	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Peritoneal Dialysis Patients With Hyperphosphatemia. Zuletzt aktualisiert: 13.11.2014 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852682 .	Andere Population
3	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Long-term Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. Zuletzt aktualisiert: 09.10.2018 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833494 .	Andere Population
4	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 With Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. Zuletzt aktualisiert: 09.10.2018 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850641 .	Andere Population
5	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. Zuletzt aktualisiert: 09.10.2018 [Zugriff: 02.12.2020]. In:	Andere Population

	ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850602 .	
6	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. PA21 Phase II Clinical Study in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. Zuletzt aktualisiert: 23.08.2018 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521494 .	Andere Population
7	Prim. Priv. Doz. Dr. Daniel Cejka Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Elisabethinen Hospital. The Effect of Phosphate Lowering Using Sucroferric Oxyhydroxide (PA21) on Calcification Propensity of Serum. Zuletzt aktualisiert: 22.07.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010072 .	Andere Population
8	Research STBA, Development Authority PPD. Drug-drug Interaction Study of TPOXX When Co-administered With Phosphate Binders. Zuletzt aktualisiert: 18.09.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485039 .	Duplikat
9	RWTH Aachen University. Velphoro and Impact on the Oral Cavity and Gut Microbiome. Zuletzt aktualisiert: 25.11.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409757 .	Andere Population
10	University of Colorado D. Effect of Velphoro on Serum Phosphate and Albumin in Peritoneal Dialysis Patients. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046263 .	Andere Population
11	University of Wisconsin M. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency in Ovarian Cancer Patients. Zuletzt aktualisiert: 18.06.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933813 .	Andere Population
12	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Non-interventional Study to Investigate the Short and Long Term Real-life Safety, Effectiveness, and Adherence of Velphoro® in Patients With Hyperphosphataemia Undergoing Haemodialysis (HD) or Peritoneal Dialysis (PD). Zuletzt aktualisiert: 01.10.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687594 .	Andere Population
13	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. PA21 Safety and Efficacy in Adult Chinese Subjects. Zuletzt aktualisiert: 18.06.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In:	Andere Population

	ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644264 .	
14	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Omeprazole and PA21. Zuletzt aktualisiert:12.12.2011 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452906 .	Andere Population
15	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Furosemide and PA21. Zuletzt aktualisiert:30.09.2011 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438359 .	Andere Population
16	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Warfarin and PA21. Zuletzt aktualisiert: 16.02.2012 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477424 .	Andere Population
17	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Digoxin and PA21. Zuletzt aktualisiert: 18.01.2012 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477411 .	Andere Population
18	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Losartan and PA21. Zuletzt aktualisiert: 21.12.2012 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324752 .	Andere Population
19	Vifor Inc. Study of Phosphate Levels in Patients With Chronic Kidney Disease. Zuletzt aktualisiert:01.04.2014 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824460 .	Andere Population
20	Vifor Inc. Fresenius Medical Care North America. A Phase 3 Extension Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21, a Phosphate Binder in Dialysis Patients. Zuletzt aktualisiert: 01.04.2014 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464190 .	Andere Population
21	Vifor Inc. Fresenius Medical Care North America. A Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21, a Phosphate Binder, in Dialysis Patients. Zuletzt aktualisiert:24.04.2014 [Zugriff: 02.12.2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324128 .	Andere Population
EU Clinical Trials Register ^a		
22	Amsterdam UMC; location VUmc. Reversal Of Arterial Disease by modulating Magnesium and Phosphate [Zugriff: 02.12.2020].	Andere Population

	In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001306-23 .	
23	Amsterdam UMC; location VUmc. Reversal Of Arterial Disease by modulating Magnesium and Phosphate [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001306-23 .	Duplikat Registereintrag
24	Ordensklinikum Linz; Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH; III. Interne. The Effect of Phosphate Lowering using sucroferric oxyhydroxide (PA21) on Calcification Propensity of Serum – a randomized, controlled, open-label, cross-over trial [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004789-24 .	Andere Population
25	Ordensklinikum Linz; Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH; III. Interne. The Effect of Phosphate Lowering using sucroferric oxyhydroxide (PA21) on Calcification Propensity of Serum – a randomized, controlled, open-label, cross-over trial [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004789-24 .	Duplikat Registereintrag
26	Ordensklinikum Linz; Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH; III. Interne. The Effect of Phosphate Lowering using sucroferric oxyhydroxide (PA21) on Calcification Propensity of Serum – a randomized, controlled, open-label, cross-over trial [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004789-24 .	Duplikat Registereintrag
27	RWTH Aachen; represented by the rector; himself represented by the dean of the Medical Faculty. Velphoro and impact on the oral cavity and gut microbiome [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003240-20 .	Andere Population
28	Universitetsklinik for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse; Regionshospitalet Holstebro; Hospitalsenheden Vest. Investigate the differences between treating Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder with an iron-containing phosphate	Andere Population

	binder or a calcium-containing phosphate binder in dialysis patients [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002096-26 .	
29	Universitetsklinik for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse; Regionshospitalet Holstebro; Hospitalsenheden Vest. Investigate the differences between treating Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder with an iron-containing phosphate binder or a calcium-containing phosphate binder in dialysis patients [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002096-26 .	Duplikat Registereintrag
30	Universitetsklinik for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse; Regionshospitalet Holstebro; Hospitalsenheden Vest. Investigate the differences between treating Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder with an iron-containing phosphate binder or a calcium-containing phosphate binder in Chronic Kidney Disease stage 3-5. [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002095-10 .	Andere Population
31	Universitetsklinik for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse; Regionshospitalet Holstebro; Hospitalsenheden Vest. Investigate the differences between treating Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder with an iron-containing phosphate binder or a calcium-containing phosphate binder in Chronic Kidney Disease stage 3-5. [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002095-10 .	Duplikat Registereintrag
32	Vifor (International) Inc. An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003565-40 .	Andere Population
33	Vifor (International) Inc. An open-label, randomized, active controlled multi center phase II dose finding study to evaluate the ability of PA21 to lower serum phosphate levels and the	Andere Population

	tolerability in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004748-36 .	
34	Vifor (International) Inc. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21-Maintenance Dose Versus PA21-Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022011-19 .	Andere Population
35	Vifor (International) Inc. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21-Maintenance Dose Versus PA21-Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022011-19 .	Duplikat Registereintrag
36	Vifor (International) Inc. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Extension Study for Protocol PA-CL-05A. [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022012-40 .	Andere Population
37	Vifor (International) Inc. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Extension Study for Protocol PA-CL-05A. [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022012-40 .	Andere Population
38	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group,	Duplikat eines eingeschlossenen

	Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43 .	Registereintrags
39	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [Zugriff: 02.12.2020]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43 .	Duplikat eines eingeschlossenen Registereintrags
ICTRP Search Portal (WHO) ^a		
40	Amsterdam UMC; location VUmc. Reversal of vascular disease by regulating magnesium and phosphate Zuletzt aktualisiert: 16.12.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001306-23 .	Andere Population
41	Amsterdam UMC; location VUmc. Patient preference based phosphate binder therapy Zuletzt aktualisiert: 24.11.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://trialregister.nl/trial/8400 .	Andere Population
42	Department of Nephrology; hypertension and Endocrinology; Nihon University School of Medicine. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide on hemodialysis patients Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014893 .	Andere Population
43	Dialysis Center; JA Toride Medical Center. Oral administration of sucroferric oxyhydroxide during hemodialysis sessions against resistant hyperphosphatemia Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035775 .	Andere Population
44	Divisions of Nephrology; Hypertension and Endocrinology; Department of Internal Medicine; Nihon University School of	Andere Population

	Medicine. Efficacy and safety of phosphate binders, ferric citrate hydrate and lanthanum carbohydrate, in patients undergoing maintenance hemodialysis Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024962 .	
45	Isaka Yoshitaka. EPISODE Zuletzt aktualisiert: 23.03.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180048 .	Andere Population
46	Kawashima Hospital; Social Medical Corporation Kawashima Hospital Group. Study of the efficacy of sucroferric oxyhydroxide (chewable tablet) on the control of CKD-MBD and improvement of renal anemia in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027243 .	Andere Population
47	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 With Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia <Acronym /> Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850641	Andere Population
48	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Peritoneal Dialysis Patients With Hyperphosphatemia <Acronym /> Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01852682 .	Andere Population
49	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. PA21 Phase II Clinical Study in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia <Acronym /> Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521494 .	Andere Population
50	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia <Acronym /> Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01850602 .	Andere Population
51	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Long-term Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia Zuletzt	Andere Population

	aktualisiert: 04.05.2015 May 04 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833494 .	
52	kitasao University; School of Medicine. Prospective clinical study on efficacy and tolerability (examination of gastrointestinal symptoms) of mineral and bone disorder of Sucroferric oxyhydroxide in hemodialysis patients Zuletzt aktualisiert: 25.02.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037023 .	Anderer Studientyp
53	Nagaoka red cross hospital. the effect on intestinal microbiota with Sucroferric oxyhydroxide Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030626 .	Andere Population
54	Nihon University School of Medicine. Efficacy and safety of phosphate binders in patients on hemodialysis Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036232 .	Andere Population
55	Ordensklinikum Linz; Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH; III. Interne. The Effect of Phosphate Lowering in blood using medication called sucroferric oxyhydroxide (PA21) on Calcification Propensity of the blood – a clinical Trial in which people taking part are put into one or other group at random, the treatment is compared to a control treatment , open-label, cross-over trial Zuletzt aktualisiert: 23.10.2017 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004789-24 .	Andere Population
56	Osaka University Graduate School of Medicine Department of Nephrology. Evaluation for new Phosphate Iron-based binder , Sucroferric Oxyhydroxide in Dialysis patient for E.B.M Zuletzt aktualisiert: 02.04.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026360 .	Andere Population
57	Prim. Priv. Doz. Dr. Daniel Cejka. The Effect of Phosphate Lowering Using Sucroferric Oxyhydroxide (PA21) on Calcification Propensity of Serum Zuletzt aktualisiert: 26.08.2019	Andere Population

	[Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03010072 .	
58	Qol Co.,Ltd. Sucroferic oxyhydroxide Guanules Questionnaire survey Zuletzt aktualisiert: 03.12.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039753 .	Anderer Studientyp
59	RWTH Aachen University. Velphoro and Impact on the Oral Cavity and Gut Microbiome Zuletzt aktualisiert: 30.09.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409757 .	Andere Population
60	RWTH Aachen; represented by the rector; himself represented by the dean of the Medical Faculty. Velphoro and impact on the oral cavity and gut microbiome Zuletzt aktualisiert: 09.11.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003240-20 .	Andere Population
61	Saitama Tsukinomori Clinic. The effect of sucroferic oxyhydroxide starting from a small amount Zuletzt aktualisiert: 25.02.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039494 .	Andere Population
62	Universitetsklinik for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse; Regionshospitalet Holstebro; Hospitalsenheden Vest. Investigate the differences between treating Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder with an iron-containing phosphate binder or a calcium-containing phosphate binder in patients with Kidney Disease treated with dialysis . Zuletzt aktualisiert: 01.02.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002096-26 .	Andere Population
63	Universitetsklinik for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse; Regionshospitalet Holstebro; Hospitalsenheden Vest. Investigate the differences between treating Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder with an iron-containing phosphate binder or a calcium-containing phosphate binder in patients with Kidney Disease. Zuletzt aktualisiert: 01.02.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL:	Andere Population

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002095-10 .	
64	University of Colorado; Denver. Effect of Velphoro on Serum Phosphate and Albumin in Peritoneal Dialysis Patients Zuletzt aktualisiert: 26.10.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04046263 .	Andere Population
65	Vifor (International) Inc. An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis Zuletzt aktualisiert: 10.07.2012 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003565-40 .	Andere Population
66	Vifor (International) Inc. PA21 safety and efficacy study Zuletzt aktualisiert: 18.09.2012 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022011-19 .	Andere Population
67	Vifor (International) Inc. A Phase 3 study to Investigate Long Term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21, a phosphate binder in Dialysis patients. Zuletzt aktualisiert: 19.11.2012 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022012-40 .	Andere Population
68	Vifor (International) Inc. An open-label, randomized, active controlled multi center phase II dose finding study to evaluate the ability of PA21 to lower serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis Zuletzt aktualisiert: 02.09.2013 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004748-36 .	Andere Population
69	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Non-interventional Study to Investigate the Short and Long Term Real-life Safety, Effectiveness, and Adherence of Velphoro® in Patients With Hyperphosphataemia Undergoing Haemodialysis (HD) or Peritoneal Dialysis (PD) Zuletzt aktualisiert: 14.02.2019 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02687594 .	Andere Population

70	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. PA21 Safety and Efficacy in Adult Chinese Subjects Zuletzt aktualisiert: 29.06.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644264 .	Andere Population
71	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Losartan and PA21 Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01324752 .	Andere Population
72	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Furosemide and PA21 Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01438359 .	Andere Population
73	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Omeprazole and PA21 Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01452906 .	Andere Population
74	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Digoxin and PA21 Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01477411 .	Andere Population
75	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Warfarin and PA21 Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01477424 .	Andere Population
76	Vifor Inc. Study of Phosphate Levels in Patients With Chronic Kidney Disease Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00824460 .	Andere Population
77	Vifor Inc. A Phase 3 Extension Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21, a Phosphate Binder in Dialysis Patients Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01464190 .	Andere Population
78	Vifor Pharma; Vifor (International) Ltd (Switzerland). Effect of intravenous iron in alleviating symptoms of exhaustion in non-anaemic pre-menopausal women Zuletzt aktualisiert: 15.01.2015	Andere Population

	[Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN78430425 .	
79	VU University Medical Center. Reversal Of Arterial Disease by modulating Magnesium and Phosphate Zuletzt aktualisiert: 24.11.2020 [Zugriff: 02.12.2020]. In: WHO ICTRP [Internet]. URL: https://trialregister.nl/trial/8252 .	Andere Population
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ^a		
80	Rwth Aachen; represented by the rector himself represented by the dean of the Medical Faculty. Velphoro and impact on the oral cavity and gut microbiome [Zugriff: 02.12.2020]. In: PharmNet.Bund / AMIce [Internet]. 2017-003240-20.	Andere Population
81	Vifor Inc. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Extension Study for Protocol PA-CL-05A [Zugriff: 02.12.2020]. In: PharmNet.Bund / AMIce [Internet]. 2010-022012-40.	Andere Population
82	Vifor Inc. An open-label, randomized, active controlled multi center phase II dose finding study to evaluate the ability of PA21 to lower serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis [Zugriff: 02.12.2020]. In: PharmNet.Bund / AMIce [Internet]. 2008-004748-36.	Andere Population
83	Vifor Inc. An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis [Zugriff: 02.12.2020]. In: PharmNet.Bund / AMIce [Internet]. 2007-003565-40.	Andere Population
84	Vifor Inc. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21-Maintenance Dose Versus PA21-Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia [Zugriff: 02.12.2020]. In: PharmNet.Bund / AMIce [Internet]. 2010-022011-19.	Andere Population

85	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [Zugriff: 02.12.2020]. In: PharmNet.Bund / AMIce [Internet]. 2015-004155-43	Duplikat eines eingeschlossenen Registereintrags
----	---	--

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-165 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 4.3.1.5). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-165 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die Studie PA-CL-PED-01 bestand aus zwei Teilen, die zeitlich aufeinander folgten.

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PA-CL-PED-01>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>PA-CL-PED-01 bestand aus zwei Teilen, die zeitlich nacheinander durchgeführt wurden (2 Phasen: "Stage 1" und "Stage 2"): Primäre Fragestellung war die Untersuchung der Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide versus Kalziumacetat zur Erhaltung eines Phosphat-senkenden Effekts bei Patienten mit Hyperphosphatämie mittels Vergleich der Veränderung des Phosphatlevels während einer Periode von 24 Wochen (Stage 2). Zusätzlich wurden Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.</p> <p>Zielsetzungen:</p> <p>Phase 1 Dosistitrationperiode, während der die Probanden bis zu 10 Wochen lang Sucroferric Oxyhydroxide oder Kalziumacetat erhalten sollten.</p> <p>Phase 2: Vergleich der Erhaltung einer Senkung des Serum-Phosphatspiegels zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Kalziumacetat.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	<p>Randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Titrations-Studie im Parallelgruppendesign bis zu 10 Wochen.</p> <p>Phase 1: offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Dosistitrationperiode,</p> <p>Phase 2: offene, langfristige Sicherheitsverlängerung über 24 Wochen.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach Altersgruppen geschichtet und zielte auch darauf ab, die Einschreibung einer Mindestanzahl von Probanden pro Altersgruppe sicherzustellen.</p>
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Titrations-Studie im Parallelgruppendesign bis zu 10 Wochen.</p> <p>Phase 1: offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Dosistitrationperiode,</p> <p>Phase 2: offene, langfristige Sicherheitsverlängerung über 24 Wochen.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach Altersgruppen geschichtet und zielte auch darauf ab, die Einschreibung einer Mindestanzahl von Probanden pro Altersgruppe sicherzustellen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Am 20. August 2018 hielt der Sponsor eine zweite Typ-C-Sitzung mit der FDA ab, um Literaturbelege und Daten aus den Prüfbüros hinsichtlich der Durchführbarkeit der Studie in der Bevölkerung unter 9 Jahren zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>diskutieren. Der Sponsor schlug vor, dass die derzeitige Gesamtzahl der für die Studie PA-CL-PED-01 randomisierten Probanden ausreichend sei, um ein Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil für Sucroferri Oxyhydroxide in der pädiatrischen Zielbevölkerung zu erstellen. Die FDA erkannte die Bemühungen des Sponsors bezüglich der Aufnahme von Probanden in die Studie und der Sammlung zusätzlicher angeforderter Daten an, forderte jedoch eine weitere interne Sitzung mit zusätzlichen Funktionen, um eine Entscheidung zu treffen. Am 13. November 2018 stimmte die FDA zu, dass eine teilweise Befreiung von den Anforderungen des Pediatric Research Equity Act (PREA) an Studienanforderungen bei Probanden unter 2 Jahren mit der Begründung gerechtfertigt werden könnte, dass notwendige Studien unmöglich oder höchst unpraktikabel seien. Die Agentur war auch der Ansicht, dass es möglich sein könnte, die Ergebnisse bei älteren pädiatrischen Patienten auf jüngere Patienten über 2 Jahre zu verallgemeinern, was darauf hindeutet, dass die Studie abgeschlossen werden könnte, ohne dass die ursprünglich erforderliche Mindestzahl von Patienten unter 9 Jahren rekrutiert werden müsste.</p> <p>Nach Gesprächen mit der FDA und der EMA über Rekrutierungsschwierigkeiten und -anforderungen für das pädiatrische Entwicklungsprogramm Sucroferri Oxyhydroxide stoppte der Sponsor die Rekrutierung am 19. November 2018 vorübergehend, da die von der EMA PDCO geforderte Mindestzahl der für die Studie randomisierten Probanden erreicht worden war; das vorläufige Feedback der FDA deutete ebenfalls darauf hin, dass die Studie mit der gegenwärtigen Anzahl randomisierter Probanden abgeschlossen werden könnte.</p> <p>Am 6. März 2019 stimmte die FDA auf der Grundlage der Daten und der Begründung des Sponsors zu, die Mindestzahl der erforderlichen pädiatrischen Patienten zu ändern, insbesondere, dass eine Mindestzahl von Probanden, die weniger als 2 Jahre alt sind, nicht erforderlich ist, um die Bedingungen des schriftlichen Antrags (schriftlicher Antrag Nr. 1 der FDA vom 6. März 2019) zu erfüllen, und dass insgesamt mindestens 30 pädiatrische Probanden in Phase 2 der Studie behandelt werden müssen.</p> <p>Nach den Vereinbarungen mit der EMA und der FDA beendete der Sponsor die Studie am 11. März 2019.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien PA-CL-PED-01</p> <p>1. Die Studie umfasste Probanden im Alter von 0 bis 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung, die nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>altersspezifischen Kriterien an CNI und Hyperphosphatämie litten.</p> <p>2. Probanden ≥ 1 Jahr sollten zuvor eine CKD im Stadium 4-5 haben, die durch eine glomeruläre Filtrationsrate $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ oder eine CKD im Stadium 5 mit mindestens 2 Monaten ausreichender Erhaltungshämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD) definiert war Screening. Heim-HD-Motive könnten enthalten sein; Es war keine nächtliche HD (Übernachtung vor Ort) erlaubt. Probanden 1 Jahr sollten CNI haben.</p> <p>3. Die Probanden sollten entweder PB-naiv sein oder vor dem Screening mindestens 1 Monat lang ein stabiles Regime von PB (s) erhalten. Probanden, die PBs erhielten, deren Serumphosphatspiegel unter den altersspezifischen Zielbereichen lagen, sollten vor der Randomisierung einer obligatorischen Auswaschung unterzogen werden.</p> <p>4. Die Probanden oder ihre Eltern / Erziehungsberechtigten sollten vor Durchführung studienspezifischer Verfahren, einschließlich Screening-Verfahren, eine schriftliche Einverständniserklärung (und gegebenenfalls Zustimmung) vorlegen.</p> <p>Ausschlusskriterien PA-CL-PED-01</p> <p>1. Patienten mit Hyperkalzämie (gemäß altersspezifischer Definition) oder Hypokalzämie Serumgesamtkorrigiertes Kalzium $1,9 \text{ mmol/l}$ ($7,6 \text{ mg/dL}$) beim Screening;</p> <p>2. intakte Nebenschilddrüsen-hormonspiegel (iPTH) $> 700 \text{ pg/mL}$ beim Screening;</p> <p>3. Parathyreoidektomie innerhalb der nächsten 12 Monate geplant oder erwartet; Körpergewicht 5 kg (PB-naiv) oder 6 kg (Erhalt stabiler PB-Regime) beim Screening;</p> <p>4. Vorgeschichte einer größeren gastrointestinalen (GI) Operation oder signifikanter GI-Störungen;</p> <p>5. geschätzte Lebenserwartung von 12 Monaten;</p> <p>6. bekannte Seropositivität gegenüber dem humanen Immundefizienzvirus;</p> <p>7. Vorgeschichte von Hämochromatose oder anderen Eisenakkumulationsstörungen; (für Patienten mit Parkinson) Vorgeschichte einer Peritonitis in den letzten 3 Monaten oder ≥ 3 Episoden in den letzten 12 Monaten;</p> <p>8. Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase > 3-fache Obergrenze des Normalwerts beim Screening;</p> <p>9. gleichzeitige Verwendung von mehr als 2 PBs vor dem Screening;</p> <p>10. Einnahme verbotener Medikamente;</p> <p>11. Überempfindlichkeit oder vorherige Randomisierung in dieser Studie;</p> <p>12. derzeitige Teilnahme an oder kürzlich abgeschlossener Abschluss einer anderen Prüfpräparat- oder Gerätestudie (innerhalb von 30</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		<p>Tagen vor dem Screening) oder Verwendung eines anderen Prüfpräparats;</p> <p>13. Schwangerschaft, Stillen, oder mangelnde Bereitschaft, während der Studie eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden und bis zu 1 Monat nach der letzten Dosis des Studienmedikaments;</p> <p>14. Vorgeschichte des Drogenmissbrauchs innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening;</p> <p>jede andere signifikante Erkrankung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer größeren Operation, die zu einem erhöhten Risiko für das Subjekt führen oder die Einschätzungen oder Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte.</p>										
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie PA-CL-PED-01 wurde an 41 Zentren in 7 Ländern durchgeführt (24 Zentren in den USA, 4 Zentren in Frankreich, 4 Zentren in Polen, 3 Zentren in Russland, 2 Zentren in Deutschland, 2 Zentren in Litauen, 2 Zentren in Rumänien).</p> <p>Der koordinierende Ermittler war Dr. Larry Greenbaum, Dr. Marcus, Professor für Pädiatrie, Medizinische Fakultät der Emory University und Kindergesundheit in Atlanta.</p>										
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Zu Sucroferric Oxyhydroxide randomisierte Probanden erhielten eine altersentsprechende individuelle Dosis und Formulierung. Probanden < 6 Jahren bekamen ein Pulver zur oralen Suspension während für Probanden ≥ 6 Jahren eine Kautablette vorgesehen war. Für Kalziumacetat wird nur als orale Lösung abgegeben.</p> <p>Probanden im Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe bekamen eine individuell angepasste Dosis in der Phase 1 (Dosisfindungsphase). Diese Dosis wurde basierend auf dem Alter und der dazugehörigen altersspezifischen Sicherheitsgrenze für Serumphosphat berechnet.</p> <p>Die einzelnen Start-Dosen reichten von 125 mg Eisen/Tag (0 bis 1 Jahr) bis zu 1.250 Iron/Day (≥ 9 bis 18 Jahre)</p> <table border="1" data-bbox="762 1599 1362 1998"> <thead> <tr> <th data-bbox="762 1599 1072 1711">Alter</th> <th data-bbox="1072 1599 1362 1711">Sucroferric Oxyhydroxide (mg Eisen/Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="762 1711 1072 1756">0 bis 1 Jahre</td> <td data-bbox="1072 1711 1362 1756">125</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1756 1072 1839">≥ 1 Jahr bis 6 Jahre</td> <td data-bbox="1072 1756 1362 1839">500</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1839 1072 1921">≥ 6 Jahre bis 9 Jahre</td> <td data-bbox="1072 1839 1362 1921">750</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1921 1072 1998">≥ 9 Jahre bis 18 Jahre</td> <td data-bbox="1072 1921 1362 1998">1.250</td> </tr> </tbody> </table>	Alter	Sucroferric Oxyhydroxide (mg Eisen/Tag)	0 bis 1 Jahre	125	≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	500	≥ 6 Jahre bis 9 Jahre	750	≥ 9 Jahre bis 18 Jahre	1.250
Alter	Sucroferric Oxyhydroxide (mg Eisen/Tag)											
0 bis 1 Jahre	125											
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	500											
≥ 6 Jahre bis 9 Jahre	750											
≥ 9 Jahre bis 18 Jahre	1.250											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																									
		<p data-bbox="762 315 1388 409">Im Verlauf der Phase 1 wurden diese weiter angepasst. Mit folgenden Abweichungen und Maximal verträglichen Dosen:</p> <table border="1" data-bbox="762 421 1388 734"> <thead> <tr> <th data-bbox="770 421 1015 495">Alter</th> <th data-bbox="1015 421 1251 495">Dosis Änderung</th> <th data-bbox="1251 421 1380 495">Maximal Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="770 495 1015 539">0 bis 1 Jahre</td> <td data-bbox="1015 495 1251 539">125 oder 250</td> <td data-bbox="1251 495 1380 539">1.000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 539 1015 584">≥ 1 Jahr bis 6 Jahre</td> <td data-bbox="1015 539 1251 584">125 oder 250</td> <td data-bbox="1251 539 1380 584">1.250</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 584 1015 658">≥ 6 Jahre bis 9 Jahre</td> <td data-bbox="1015 584 1251 658">125, 250 oder 375</td> <td data-bbox="1251 584 1380 658">2.500</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 658 1015 734">≥ 9 Jahre bis 18 Jahre</td> <td data-bbox="1015 658 1251 734">250 oder 500</td> <td data-bbox="1251 658 1380 734">3.000</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="762 779 1388 909">Ähnlich wurde in der Phase 1 die Dosis für Kalziumacetat berechnet. Hierbei basierte die Kalkulation auf der altersspezifischen Sicherheitsgrenze für das Gesamtkalzium.</p> <p data-bbox="762 920 1388 1088">Die Startdosis betrug 0.45 mL/kg/Tag mit Dosisänderungen von 0.1 bis 0.2 mL/kg/Tag und einer Maximalen Dosis von 1.25 mL/kg/Tag für Probanden die bis zu 35 kg wiegten, bzw 44 mL/Tag für Probanden ab 35 kg Körpergewicht.</p> <table border="1" data-bbox="762 1099 1345 1704"> <thead> <tr> <th data-bbox="770 1099 1007 1182">Körpergewicht (kg)</th> <th data-bbox="1007 1099 1337 1182">Kalziumacetat Maximal Dosis (mL/Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="770 1182 1007 1227">5</td><td data-bbox="1007 1182 1337 1227">6,0</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1227 1007 1272">10</td><td data-bbox="1007 1227 1337 1272">12,5</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1272 1007 1317">15</td><td data-bbox="1007 1272 1337 1317">18,5</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1317 1007 1361">20</td><td data-bbox="1007 1317 1337 1361">25</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1361 1007 1406">25</td><td data-bbox="1007 1361 1337 1406">31,0</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1406 1007 1451">30</td><td data-bbox="1007 1406 1337 1451">37,5</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1451 1007 1496">35</td><td data-bbox="1007 1451 1337 1496">43,5</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1496 1007 1541">40</td><td data-bbox="1007 1496 1337 1541">44</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1541 1007 1585">45</td><td data-bbox="1007 1541 1337 1585">44</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1585 1007 1630">50</td><td data-bbox="1007 1585 1337 1630">44</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1630 1007 1675">60</td><td data-bbox="1007 1630 1337 1675">44</td></tr> <tr><td data-bbox="770 1675 1007 1704">70</td><td data-bbox="1007 1675 1337 1704">44</td></tr> </tbody> </table> <p data-bbox="762 1749 1388 1975">Zum Wechsel in die Phase II (Erweiterungsphase zur langfristigen Sicherheitsevaluation) behielten die Probanden beider Gruppen ihre Dosen aus Phase I bei, es sei denn eine Dosisänderung sei Notwendig. Dies könnte zum Beispiel erfolgen, um die altersspezifischen Serumphosphat- (bei Sucroferric Oxyhydroxide) oder die Gesamtkalzium- (bei Kalziumacetat) Zielwerte zu</p>	Alter	Dosis Änderung	Maximal Dosis	0 bis 1 Jahre	125 oder 250	1.000	≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	125 oder 250	1.250	≥ 6 Jahre bis 9 Jahre	125, 250 oder 375	2.500	≥ 9 Jahre bis 18 Jahre	250 oder 500	3.000	Körpergewicht (kg)	Kalziumacetat Maximal Dosis (mL/Tag)	5	6,0	10	12,5	15	18,5	20	25	25	31,0	30	37,5	35	43,5	40	44	45	44	50	44	60	44	70	44
Alter	Dosis Änderung	Maximal Dosis																																									
0 bis 1 Jahre	125 oder 250	1.000																																									
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	125 oder 250	1.250																																									
≥ 6 Jahre bis 9 Jahre	125, 250 oder 375	2.500																																									
≥ 9 Jahre bis 18 Jahre	250 oder 500	3.000																																									
Körpergewicht (kg)	Kalziumacetat Maximal Dosis (mL/Tag)																																										
5	6,0																																										
10	12,5																																										
15	18,5																																										
20	25																																										
25	31,0																																										
30	37,5																																										
35	43,5																																										
40	44																																										
45	44																																										
50	44																																										
60	44																																										
70	44																																										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erreichen, unter Berücksichtigung der Sicherheits- und Verträglichkeitsgründen.
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	<p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide bei der Reduzierung des Serumphosphatgehalts bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit CKD am Ende der Phase 1. <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide bei der Aufrechterhaltung der Serumphosphat-senkenden Effekte bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit CKD am Ende von Phase 2. - Evaluierung der Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit CKD. - Bewertung der Wirksamkeit von Kalziumacetat bei der Senkung und Aufrechterhaltung des Serumphosphatspiegels bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit CKD am Ende der Phase 1 und 2. - Bewertung der Sicherheit von Kalziumacetat bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit CKD.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	n/a
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer mittleren Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 von 1,2 mg/dL, einer Standardabweichung für die Veränderung von 2,0 und einer ungefähren Abbruchrate von 30% in der Sucroferric Oxyhydroxide-Behandlungsgruppe liefern 100 randomisierte Probanden mehr als 90% statistische Aussagekraft. Die Schätzung der Stichprobengröße basiert auf konservativen Werten aus der Phase-3-Studie und wurde mit nQuery Version 6.0 durchgeführt. Einhundert Probanden sollten auch ausreichen, um robuste Sicherheits- und Dosierungsinformationen für Sucroferric Oxyhydroxide bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit CKD zu liefern.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Die Versuchspersonen können jederzeit ohne Angabe von Gründen freiwillig oder durch ihre Eltern/Erziehungsberechtigten von der Studienteilnahme zurücktreten. Versuchspersonen können wegen des Auftretens eines neuen Gesundheitszustands, der eine Behandlung oder durch den Prüfplan verbotene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation															
		Medikamente erfordert, wegen inakzeptabler Nebenwirkungen, wegen der Weigerung, die Behandlung fortzusetzen, oder nach Ermessen des Prüfers zurückgezogen werden, wenn dies im besten Interesse der Versuchsperson liegt.															
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Nach den Screenings oder der Wash-out Phase (falls erforderlich), werden ungefähr 130 in Frage kommende Probanden über die interactive response technology (IRT) randomisiert und in einem Verhältnis von 3:1 entweder Sucroferric Oxyhydroxide (100 Probanden) oder Kalziumacetat (30 Probanden) zugewiesen. Um die Selektionsverzerrung zu minimieren, wurde ein zentrales globales Randomisierungsverfahren eingesetzt. Jeder Proband erhält eine Randomisierungsnummer, die er für die Dauer seiner Teilnahme beibehält.</p> <p>Die Randomisierung wird auf der Grundlage einer vordefinierten Randomisierungsliste durchgeführt. Randomisiert Probanden, die ihre Studienteilnahme aus irgendeinem Grund beenden, unabhängig davon, ob die Studienmedikament eingenommen wurde oder nicht, behalten ihre Randomisierungsnummer bei.</p> <p>In Phase 2 behalten die Probanden entweder Sucroferric Oxyhydroxide oder Kalziumacetat für weitere 24 Wochen.</p>															
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungsliste wird nach Altersgruppen stratifiziert, mit bedacht darauf folgende Mindestanzahl an randomisierten Probanden pro Altersgruppe zu erfüllen. Siehe Tabelle:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>Sucroferric Oxyhydroxide (n)</th> <th>Kalziumacetat (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 bis 1 Jahre</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 Jahr bis 6 Jahre</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>≥ 6 Jahre bis 9 Jahre</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>≥ 9 Jahre bis 18 Jahre</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Versuchspersonen in jeder Altersgruppe erhalten die ihnen zugeweilte Dosis wie oben beschrieben.</p>	Alter	Sucroferric Oxyhydroxide (n)	Kalziumacetat (n)	0 bis 1 Jahre	4	1	≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	10	3	≥ 6 Jahre bis 9 Jahre	10	3	≥ 9 Jahre bis 18 Jahre	10	3
Alter	Sucroferric Oxyhydroxide (n)	Kalziumacetat (n)															
0 bis 1 Jahre	4	1															
≥ 1 Jahr bis 6 Jahre	10	3															
≥ 6 Jahre bis 9 Jahre	10	3															
≥ 9 Jahre bis 18 Jahre	10	3															
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Die Zuteilung erfolge zentral und global über ein validiertes IRT-System. Obwohl die Studie nach Open-label-Art durchgeführt wird, erhält der Sponsor jedoch keine IxRS-Daten oder nach Behandlungsgruppen zusammengefasste Daten vor der Sperrung der															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Datenbank, um die Integrität der Studie zu wahren. Insbesondere wird der Sponsor während der DSMB-Sitzung nicht an der geschlossenen Sitzung der Sitzung teilnehmen, in der nach Behandlungsgruppen aufgeteilte Daten präsentiert werden könnten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Probanden erhielten eine Randomisierungsnummer gemäß dem Randomisierungsschema, das von der Abteilung Biostatistik der ALMAC Clinical Technologies erstellt und vom Biostatistiker des Sponsors überprüft wurde. Die Randomisierung in Phase 1 erfolgte beim Erstbesuch, nachdem die Einschluss-/Ausschlusskriterien zur Bestätigung der Anspruchsberechtigung überprüft worden waren. Zentrumsnahe Hämodialyse (HD)-Patienten sollten nach einer maximalen interdialytischen Periode von 48 Stunden randomisiert werden, sobald qualifizierte Screening-Ergebnisse vorlagen. Heim-HD-, Prädialyse- und Peritonealdialyse (PD)-Patienten sollten so bald wie möglich nach Erhalt qualifizierender Screening-Ergebnisse, vorzugsweise innerhalb von 4 Tagen, randomisiert werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es wurde ein open-label Studiendesign verwendet, da es nicht als wesentlich oder notwendig erachtet wird, die Studie doppelblind durchzuführen, um die erforderlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erhalten. Darüber hinaus würde ein Doppelblinddesign, bei dem Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat verglichen wird, zu einer unangemessen hohen Anzahl von Dosen führen, die von den Probanden eingenommen werden müssten, die in der Regel bereits eine große Anzahl von Medikamenten zur Behandlung anderer koexistierender Krankheiten/Morbiditäten einnehmen. Es wurde berichtet, dass Dialysepatienten eine der höchsten täglichen Medikamentenbelastungen aller chronischen Krankheitszustände aufweisen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem wichtigsten Wirksamkeitsparameter - dem Serumphosphatgehalt - um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und aufgrund des offenen Designs keiner Verzerrung unterliegt. Schließlich wird zur Minimierung der Selektionsverzerrung ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (unter Verwendung der Interactive-Response-Technologie (IRT)) eingesetzt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Formale statistische Hypothesentests sollten nur für den primären Endpunkt durchgeführt werden, und zwar auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05. Es sollten zusammenfassende Statistiken sowie Konfidenzintervalle für ausgewählte Parameter, wie unten beschrieben, präsentiert werden. Weitere statistische Tests innerhalb jeder Gruppe konnten für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Abhängigkeit von den beobachteten klinischen Unterschieden durchgeführt werden.</p> <p>Als Basisdaten wurden die neuesten Messungen definiert, die vor der ersten Dosis der Studienbehandlung gesammelt wurden. Daten der Phase 1 wurden definiert als alle Daten, die bis zum letzten Besuch in der Titrationsphase gesammelt wurden (vor Besuch 12 und wenn angegeben wurde, dass der Proband nach dem aktuellen Besuch in die Phase 2 eintreten würde). Wenn sich ein Proband während der Phase 1 zurückzog, wurde der letzte Studienbesuch 16 als Teil der Phase 1 betrachtet. Daten der Phase 2 wurden definiert als alle gesammelten Daten ab dem Tag nach dem letzten Besuch in der Titrationsphase.</p> <p>Alle deskriptiven statistischen Analysen sollten mit der Statistiksoftware Statistical Analysis System (SAS) (Version 9.4) durchgeführt werden, sofern nicht anders angegeben. Anamnese und unerwünschte Ereignisse sollten mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 19.1) kodiert werden. Begleitmedikamente sollten unter Verwendung des Arzneimittelwörterbuchs der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Version Juni 2016) kodiert werden.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 1 (d.h. unter Berücksichtigung des letzten verfügbaren Wertes aus Phase 1) in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe. Er sollte auf Daten des Zentrallabors basieren; im Falle fehlender Daten sollte die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung von Vor- und Nachbehandlungswerten des lokalen Labors berechnet werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt sollte für die FAS- und die PPS-Population analysiert werden; die primäre Population war die FAS-Population.</p> <p>Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe sollte mit Hilfe eines linearen gemischten Modells analysiert werden, bei dem die Behandlung, der Ausgangswert des Serumphosphats,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das Alter (in Kategorien) nach dem Zufallsprinzip, die Region und das Geschlecht als feststehende Effekte betrachtet wurden. Es sollten auch zusammenfassende Statistiken mit der Schätzung der bereinigten mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und ihrem 95%-Konfidenzintervall (CI) sowie dem entsprechenden p-Wert aus dem t-Test vorgelegt werden.</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen sollten eine Wiederholung der Primäranalyse der FAS-Bevölkerung umfassen, die nur auf Beobachtungsdaten des Zentrallabors basiert (ohne Imputation mit lokalen Labordaten).</p> <p>Die Homogenität der Ergebnisse für den primären Endpunkt sollte anhand der FAS-Bevölkerung untersucht werden, indem eine zusammenfassende Statistik der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit der Schätzung der bereinigten mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und ihrer 95%igen KI für Untergruppen angezeigt wurde, die nach Alter bei Randomisierung, nach Region und nach Geschlecht definiert waren, durch Serumphosphat zu Studienbeginn entsprechend dem bagebezogenen Normalbereich (über oder innerhalb des Normalbereiches/unterhalb des Normalbereiches), durch die Kombination von Alter bei der Randomisierung und Serumphosphat zu Studienbeginn entsprechend dem altersbezogenen Normalbereich und durch eine vorgeschriebene Formulierung (nur Tabletten/Sachets/beide) unter Verwendung desselben linearen Mischmodells wie oben.</p> <p>In der sekundären Analyse wurden folgende Endpunkte evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Serum-Phosphat-Konzentrationen von den Ausgangswerten bis zum Ende von Phase 1 in der Kalziumacetat-Gruppe • Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Phase 2 in beiden Gruppen <p>Für diese Endpunkte sollten zusammenfassende Statistiken mit 95% CIs für die mittlere Veränderung nach Behandlungsgruppe unter Verwendung desselben linearen Mischmodells wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt erstellt werden.</p> <p>Es sollten Box-Plots für die Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten für jeden Behandlungsgruppe bis zum Ende von Phase 1 und bis zum Ende von Phase 2 für die FAS- und PPS-Populationen erstellt werden, wobei zentrale Labormessungen (bei fehlenden Daten die Veränderung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber dem Ausgangswert sollte anhand von Vor- und Nachbehandlungswerten aus der lokales Labor).</p> <p>Folgenden sekundären Endpunkte für die FAS- und die PPS-Populationen auf der Grundlage von sowohl zentralen als auch lokalen Labormessungen (separat) wurden geplant zu analysieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumphosphatwerte bei jedem Besuch während der Phasen 1 und 2 • Prozentualer Anteil der Personen mit Serumphosphatwerten im altersbezogenen Zielbereich bei jedem Besuch • Prozentualer Anteil der Probanden mit Serumphosphatwerten innerhalb des altersabhängigen Normalbereichs bei jedem Besuch <p>Die Serumphosphatwerte über die Zeit, die auf zentralen und lokalen Labormessungen basieren, sollten getrennt nach Behandlungsgruppen unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst werden. Darüber hinaus sollte für jeden Behandlungsgruppe eine Kurve erstellt werden, die die mittlere Veränderung (\pmStandardfehler des Mittelwertes (SEM)) der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten zu jedem Zeitpunkt bis zum Ende von Phase 1 und bis zum Ende von Phase 2 für die FAS- und PPS-Populationen unter Verwendung von Messungen des Zentrallabors darstellte.</p> <p>Für die Prozentsätze der Probanden mit Serumphosphatwerten innerhalb spezifizierter Bereiche sollten Anzahl und Prozentsatz, berechnet unter Verwendung der Anzahl der Probanden mit nicht fehlendem Serumphosphatgehalt als Nenner mit entsprechenden exakten 95%-Konfidenzintervallen (CIs), nach Behandlungsgruppe angegeben werden.</p> <p>Die primären Sicherheitsendpunkte waren das AE-Profil und der prozentuale Anteil der Behandlungsabbrüche aufgrund von AE (gemäß der Seite zum Behandlungsabbruch des eCRF). Unerwünschte Ereignisse sollten mit MedDRA kodiert und in Tabellen und Listen unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und des bevorzugten Begriffs (PT) angezeigt werden. Analysen unerwünschter Ereignisse sollten für Treatment-emergente unerwünschte Ereignisse (TEAEs) durchgeführt werden, definiert als Ereignisse mit Beginn nach Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Studie oder Ereignisse, die zu Studienbeginn vorhanden waren, sich aber in ihrer Intensität verschlechterten.</p>

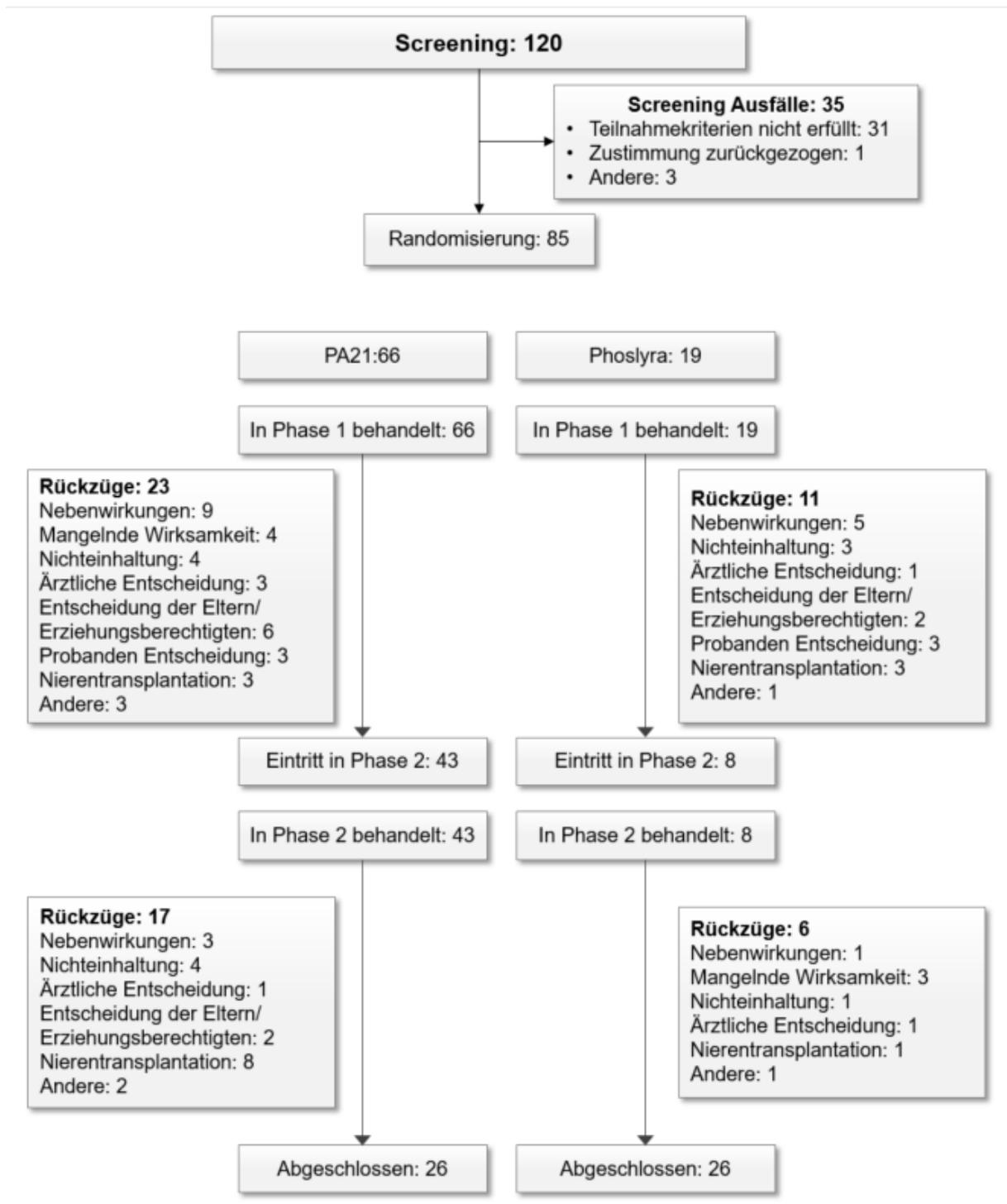
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unerwünschte Ereignisse sollten nach der Inzidenzrate der Probanden zusammengefasst werden: So würden die Probanden nur einmal zur Zählung eines bestimmten unerwünschten Ereignisses (SOC oder PT) beitragen, wobei der schlimmste Schweregrad und der stärkste berichtete Zusammenhang zugrunde gelegt werden sollten. Die Anzahl der Ereignisse sollte auch in den zusammenfassenden Tabellen dargestellt werden: Mehrfaches Auftreten derselben TEAE bei einem Probanden während einer bestimmten Versuchsperiode sollte bei den Häufigkeitszählungen für unerwünschte Ereignisse als Mehrfachereignisse gezählt werden. Alle TEAE-Zusammenfassungen sollten von der Behandlungsgruppe für beide Zeiträume kumulativ erstellt werden, d.h. bis zum Ende von Phase 1 und bis zum Ende von Phase 2.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Die Homogenität der Ergebnisse für den primären Endpunkt sollte anhand der FAS-Bevölkerung untersucht werden, indem eine zusammenfassende Statistik der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit der Schätzung der bereinigten mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und ihrer 95%igen KI für Untergruppen angezeigt wurde, die nach Alter bei Randomisierung, nach Region und nach Geschlecht definiert waren, durch Serumphosphat zu Studienbeginn entsprechend dem bagebezogenen Normalbereich (über oder innerhalb des Normalbereiches/unterhalb des Normalbereiches), durch die Kombination von Alter bei der Randomisierung und Serumphosphat zu Studienbeginn entsprechend dem altersbezogenen Normalbereich und durch eine vorgeschriebene Formulierung (nur Tabletten/Sachets/beide) unter Verwendung desselben linearen Mischmodells wie oben.</p> <p>Die von den Patienten berichteten Beurteilungen der Verträglichkeit und Annehmbarkeit sollten nach Behandlungsgruppen zusammengefasst werden; die Messungen auf der visuellen Analogskala sollten in einer Datenliste dargestellt werden.</p>
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,</p>	<p>A) Randomisiert: Sucroferric Oxyhydroxide: n=66, Kalziumacetat: n=19 B) Korrekte Behandlung: Sucroferric Oxyhydroxide: n=66, Kalziumacetat: n=19</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
	<p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>C) Analysiert (FAS): Sucroferric Oxyhydroxide: n=65, Kalziumacetat: n=15</p>								
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Alle randomisierten Probanden erhielten ihre jeweiligen Behandlungen. (genauere Veranschaulichung in den unteren Tabellen abgebildet). Innerhalb der Phase 1 brachen 23 Sucroferric Oxyhydroxide und 11 Kalziumacetat Probanden die Therapie ab. Folgende Gründe (n Sucroferric Oxyhydroxide/ n Kalziumacetat) waren ausschlaggebend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (9/ 5) • Mangelnde Wirksamkeit der Therapie (4/ 0) • Nichteinhaltung der Compliance (4 /3) • Entscheidung des Arztes (3/ 1) • Nierentransplantation (3/ 3) • Andere (3/ 1) <p>Somit wurden 43 Probanden mit Sucroferric Oxyhydroxide und 8 Probanden mit Kalziumacetat in der Phase 2 weiter behandelt. Hier brachen 17 und 6 Probanden ihre Therapie ab. Folgende Gründe (n Sucroferric Oxyhydroxide/ n Kalziumacetat) waren ausschlaggebend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (3/ 1) • Mangelnde Wirksamkeit der Therapie (0/ 3) • Nichteinhaltung der Compliance (4 /1) • Entscheidung des Arztes (1/ 1) • Entscheidung der Eltern/Erziehungsberechtigten (2/ 0) • Entscheidung des Probanden (0/ 1) • Nierentransplantation (8/ 1) • Andere (2/ 1) <p>In folgenden Tabellen sowie dem Patienten Fluss Diagramm sind die Daten nochmal aufbereitet.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Sucroferric Oxyhydroxide (N=66) n(%)</th> <th>Kalziumacetat (N=19) n(%)</th> <th>Total (N=85) n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Safety population</td> <td>66 (100)</td> <td>19 (100)</td> <td>85 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Sucroferric Oxyhydroxide (N=66) n(%)	Kalziumacetat (N=19) n(%)	Total (N=85) n(%)	Safety population	66 (100)	19 (100)	85 (100)
Population	Sucroferric Oxyhydroxide (N=66) n(%)	Kalziumacetat (N=19) n(%)	Total (N=85) n(%)							
Safety population	66 (100)	19 (100)	85 (100)							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Phase 2 Safety population	43 (65.2)	8 (42.1)	51 (60)
		Full Analysis Set (FAS)	65 (98.5)	15 (78.9)	80 (94.1)
		Per Protocol Set (PPS)	42 (63.6)	5 (26.3)	47 (55.3)
		Parameter	Sucroferric Oxyhydroxide N(%)	Kalziumacetat N(%)	Total N(%)
		Subjects Screened	-	-	120
		Screen Failures	-	-	35
		Reason for Screen Failure			
		Entry Criteria Not Met	-	-	31
		Withdrew Consent	-	-	1
		Other	-	-	3
		Randomised	66	19	85
		Treated (Safety Population)	66	19	85
		Treated in Stage 1	66 (100)	19 (100)	85 (100)
		Entered Stage 2	43 (65.2)	8 (42.1)	51 (60)
		Completed	26 (39.4)	2 (10.5)	28 (32.9)
		Terminated Prematurely	40 (60.6)	17 (89.5)	57 (67.1)
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 22. Mai 2016 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient schloss die Studie am 21. Februar 2019 ab.			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet, wie geplant.			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PA-CL-PED-01

Studie: PA-CL-PED-01

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro) and Calcium Acetate (Kalziumacetat) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war eine Open-label, Randomisiert, Aktiv- kontrolliert, Parallelgruppe, Multicenter Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Probanden werden entweder nach Sucroferric Oxyhydroxide (ca. 100 Probanden) oder nach Kalziumacetat (ca. 30 Probanden) randomisiert, wobei das Alter als Stratifikationsfaktor herangezogen wird.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei PA-CL-PED-01 handelt es sich um eine offene Studie.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei PA-CL-PED-01 handelt es sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei PA-CL-PED-01 handelt es sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Beim Abgleich des Statistischen Analyseplans, des Studienprotokolls und des Studienberichts wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erkennbar.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine mögliche Verzerrung könnte durch die geringen Populationsgrößen der Subgruppen bedingt sein. Die Altersgruppe ≥ 2 bis 6 besteht aus 5 Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und aus einem Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe, während die Altersgruppe ≥ 12 bis 18 aus 43 Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 12 Patienten in der Kalziumacetat-Gruppe besteht. Zusätzlich wurde die geplante Mindestanzahl der einzelnen Subgruppen nicht erreicht. (0 bis 1 Jahr: n=5; ≥ 1 bis 6 Jahre: n=13; ≥ 6 bis 9 Jahre: n=13; ≥ 9 bis 18 Jahre: n=13).

Am 17 Juli 2018, entschied die EMA, dass folgende Mindestanzahlen ebenso hinreichend seien. 0 bis < 1 Jahr: keine Mindestanzahl; ≥ 1 bis < 6 Jahre: n=5 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe; ≥ 6 bis < 9 Jahre: n=10 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe; ≥ 9 bis < 18 Jahre: n=10 in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe. Eine Mindestanzahl für die Kalziumacetat-Gruppe ist nicht benötigt.

Um ein Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil für Sucroferric Oxyhydroxide in der pädiatrischen Zielbevölkerung zu erstellen reichen diese Populationszahlen aus. Am 13. November 2018 stimmte die FDA zu, dass eine teilweise Befreiung von den Anforderungen des Pediatric Research Equity Act (PREA) an Studienanforderungen bei Probanden unter 2 Jahren mit der Begründung gerechtfertigt werden könnte, dass notwendige Studien unmöglich oder höchst unpraktikabel seien. Die Behörde war auch der Ansicht, dass es möglich sein könnte, die Ergebnisse bei älteren pädiatrischen Patienten auf jüngere Patienten über 2 Jahre zu verallgemeinern, was darauf hindeutet, dass die Studie abgeschlossen werden könnte, ohne dass die ursprünglich erforderliche Mindestzahl von Patienten unter 9 Jahren rekrutiert werden müsste.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign und der geringen Populationsgrößen der Subgruppen besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential. Da die Studie PA-CL-PED-01 jedoch primär das Ziel einer Dosisfindung und Erfassung des Sicherheitsprofils hat, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Sucroferric Oxyhydroxide Gruppe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gibt es keine ITT Population. Da das Ziel der Studie jedoch hauptsächlich darin besteht, die Dosisfindung zu unterstützen und Sicherheitsdaten zu liefern, wird hier das Verzerrungspotential als gering angesehen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Änderung des Serumphosphatpiegels handelt es sich um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und trotz des offenen Designs keiner Verzerrung unterliegt.

Endpunkt: Änderung der Serumphosphat Spiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 1 in der Kalziumacetat Gruppe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gibt es keine ITT Population. Da das Ziel der Studie jedoch hauptsächlich darin besteht, die Dosisfindung zu unterstützen und Sicherheitsdaten zu liefern, wird hier das Verzerrungspotential als gering angesehen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Änderung des Serumphosphatspiegels um handelt es sich um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und trotz offenen Designs keiner Verzerrung unterliegt.

Endpunkt: Änderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis Ende Phase 2 in der Sucroferric Oxyhydroxide und Kalziumacetat Gruppe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gibt es keine ITT Population. Da das Ziel der Studie jedoch hauptsächlich darin besteht, die Dosisfindung zu unterstützen und Sicherheitsdaten zu liefern, wird hier das Verzerrungspotential als gering angesehen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Änderung des Serumphosphatpiegels handelt es sich um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und trotz des offenen Designs keiner Verzerrung unterliegt.

Endpunkt: Probanden mit Episoden von anhaltender Hyperkalzämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gibt es keine ITT Population. Da das Ziel der Studie jedoch hauptsächlich darin besteht, die Dosisfindung zu unterstützen und Sicherheitsdaten zu liefern, wird hier das Verzerrungspotential als gering angesehen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Hyperkalzämie-Wert handelt es sich um einen objektiven, präzisen und reproduzierbaren Bluttest, der routinemäßig in klinischen Labors durchgeführt wird und trotz des offenen Designs keiner Verzerrung unterliegt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignissen (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gibt es keine ITT Population. Da das Ziel der Studie jedoch hauptsächlich darin besteht, die Dosisfindung zu unterstützen und Sicherheitsdaten zu liefern, wird hier das Verzerrungspotential als gering angesehen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) wird aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie gibt es keine ITT Population. Da das Ziel der Studie jedoch hauptsächlich darin besteht, die Dosisfindung zu unterstützen und Sicherheitsdaten zu liefern, wird hier das Verzerrungspotential als gering angesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) wird aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Ausgangswert-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
