

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

Natriumzirconiumcyclosilicat (Lokelma[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	196
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	206
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	206
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	208
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	227
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	228
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	228
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	228
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	228
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	229
4.6 Referenzliste.....	230
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	236
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	243
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	243
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	243
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	244
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	247
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	247
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	247
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	248
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche	248
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	248
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen	248
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	249
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	268
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	268
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	268
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	269
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	301
Anhang 4-G : Weitere Analysen	342

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung zu den Fragestellungen der drei Therapiesituationen für SZC.....	16
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens für dialysepflichtige PatientInnen	20
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für PatientInnen in der Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)	22
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für PatientInnen in der Korrekturphase (ENERGIZE).....	25
Tabelle 4-5: PatientInnengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	31
Tabelle 4-6: Therapiesituationen für SZC in der Indikation Hyperkaliämie und jeweils zugehörige zVT	33
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Dialysepflichtige PatientInnen	38
Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Korrekturphase	39
Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Erhaltungsphase.....	40
Tabelle 4-10: Darstellung der Studien nach Therapiesituationen	58
Tabelle 4-11: Betrachtete Subgruppenmerkmale	62
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dialysepflichtige PatientInnen	70
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Korrekturphase	70
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	71
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen für die bewertungsrelevanten Behandlungsarme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DIALIZE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ZS-002 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie D9482C00002 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ZS-003 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ENERGIZE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-28: Operationalisierung von kontrollierter sK-Spiegel – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen)	112
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kontrollierter sK-Spiegel in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-30: Ergebnisse für kontrollierter sK-Spiegel aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-31: Anteil der PatientInnen mit Auftreten eines prädialytischen sK-Spiegels zwischen zwischen 3,5 und 5,5 mmol/L aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Notwendigkeit einer dringenden Intervention – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen).....	115
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notwendigkeit einer dringenden Intervention in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Notwendigkeit einer dringenden Intervention aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen).....	117
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-38: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen)	119

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-42: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-43: Operationalisierung Veränderung des sK-Spiegels – RCT (Korrekturphase). 124	
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials Veränderung des sK-Spiegels in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-46: Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Normalisierung des sK-Spiegels – RCT (Korrekturphase)	138
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Normalisierung des sK-Spiegels in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis Normalisierung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Normalisierung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für Normalisierung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-52: Operationalisierung von zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie – RCT (Korrekturphase).....	152
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-54: Ergebnisse für zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – RCT (Korrekturphase) .	155
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164

Tabelle 4-60: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Dialysepflichtige PatientInnen)	169
Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Dialysepflichtige PatientInnen)	170
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-64: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analysen der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003	173
Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt auf Basis der Meta-Analysen der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS 003 (Korrekturphase)	175
Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (ENERGIZE)	177
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (ENERGIZE).....	178
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (ENERGIZE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	198
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	198
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	201
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	202
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	202
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	205
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-80: Therapiesituationen für Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen und die zugehörigen Studien	209
Tabelle 4-81: Ausmaß des Zusatznutzens für dialysepflichtige PatientInnen	209
Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens für PatientInnen in der Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)	213

Tabelle 4-83: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für PatientInnen in der Korrekturphase (ENERGIZE).....	216
Tabelle 4-84: PatientInnengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	228
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIALIZE	270
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZS-002	275
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D9482C00002.....	281
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZS-003	286
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENERGIZE.....	295
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIALIZE.....	302
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZS-002.....	309
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D9482C00002	315
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZS-003.....	321
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENERGIZE	328

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)	73
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dialysepflichtige PatientInnen	74
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Korrekturphase	76
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	78
Abbildung 5: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (ZS-002 – Korrekturphase).....	132
Abbildung 6: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (D9482C00002 – Korrekturphase).....	132
Abbildung 7: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (ZS-003 – Korrekturphase).....	133
Abbildung 8: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (ENERGIZE – Korrekturphase).....	133
Abbildung 9: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden (Korrekturphase)	136
Abbildung 10: Meta-Analyse für exponentielle Veränderungsrate (Korrekturphase).....	136
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (ZS-002 – Korrekturphase)	141
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (D9482C00002 – Korrekturphase).....	142
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (ZS-003 – Korrekturphase)	143
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (ZS-002 – Korrekturphase).....	144
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (D9482C00002 – Korrekturphase)	145
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (ZS-003 – Korrekturphase).....	146
Abbildung 17: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels (Korrekturphase)	150
Abbildung 18: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (Korrekturphase)	150

Abbildung 19: Meta-Analyse zum Endpunkt Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden (Korrekturphase).....	151
Abbildung 20: Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Korrekturphase)	166
Abbildung 21: Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtrate nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse (Korrekturphase).....	167
Abbildung 22: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – sK-Spiegel $\leq 5,3$ mmol/L (Korrekturphase)	180
Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – sK-Spiegel $>5,3-\leq 5,5$ mmol/L (Korrekturphase).....	180
Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – sK-Spiegel $>5,5$ mmol/L (Korrekturphase)	180
Abbildung 25: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR <15 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	181
Abbildung 26: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR 15-30 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	181
Abbildung 27: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR 30-60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	182
Abbildung 28: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	182
Abbildung 29: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)	183
Abbildung 30: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – PatientInnen ohne chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase).....	183
Abbildung 31: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – männliche Patienten (Korrekturphase).....	184
Abbildung 32: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – weibliche Patientinnen (Korrekturphase).....	184
Abbildung 33: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – sK-Spiegel $\leq 5,3$ mmol/L (Korrekturphase)	185
Abbildung 34: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – sK-Spiegel $>5,3-\leq 5,5$ mmol/L (Korrekturphase).....	185
Abbildung 35: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – sK-Spiegel $>5,5$ mmol/L (Korrekturphase)	186
Abbildung 36: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR <15 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase)	186
Abbildung 37: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR 15-30 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	187
Abbildung 38: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR 30-60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	187

Abbildung 39: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase)	188
Abbildung 40: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)	188
Abbildung 41: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – PatientInnen ohne chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)	189
Abbildung 42: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR < 15 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	189
Abbildung 43: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR 15-30 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	190
Abbildung 44: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR 30-60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	190
Abbildung 45: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	190
Abbildung 46: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – sK-Spiegel $\leq 5,3$ mmol/L (Korrekturphase)	191
Abbildung 47: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – sK-Spiegel $> 5,3 - \leq 5,5$ mmol/L (Korrekturphase).....	191
Abbildung 48: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – sK-Spiegel $> 5,5$ mmol/L (Korrekturphase)	192
Abbildung 49: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR < 15 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase)	192
Abbildung 50: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR 15-30 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	192
Abbildung 51: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR 30-60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase).....	193
Abbildung 52: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m ² (Korrekturphase)	193
Abbildung 53: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DIALIZE	275
Abbildung 54: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ZS-002.....	281
Abbildung 55: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D9482C00002	286
Abbildung 56: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ZS-003	294
Abbildung 57: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ENERGIZE	300

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body Mass Index
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
(e)GFR	(Geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (end stage renal disease)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPD-Meta-Analyse	Individual patient data-Meta-Analyse
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
K	Kalium
KI bzw. CI	Konfidenzintervall (confidence interval)

Abkürzung	Bedeutung
LIDI	Langes interdialytisches Intervall
LOCF	Last observation carried forward
LS-Mean	Least Squares Mean
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechenbar bzw. nicht berichtet
n. d.	Nicht durchgeführt
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SIDI	Kurzes interdialytisches Intervall
sK	Serumkalium
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZC bzw. ZS	Natriumzirconiumcyclosilicat (Sodium Zirconium Cyclosilicate)

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Natriumzirconiumcyclosilicat (SZC) ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen. Die zugelassene Indikation umfasst auch Hyperkaliämien bei erwachsenen, dialysepflichtigen PatientInnen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von Lokelma[®] folgende Therapiesituationen:

- Dialysepflichtige PatientInnen
- Korrekturphase
- Erhaltungsphase

Entsprechend ergeben sich daraus drei Fragestellungen für SZC, die im Folgenden näher beschrieben werden.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung zu den Fragestellungen der drei Therapiesituationen für SZC

	Dialysepflichtige PatientInnen	Korrekturphase	Erhaltungsphase
Fragestellung	Es soll der Zusatznutzen von SZC bei erwachsenen dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie gegenüber der zVT „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet werden.	Ziel der Korrekturphase ist das Erreichen einer Normokaliämie. Es soll der Zusatznutzen von SZC in der Korrekturphase gegenüber der zVT „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet werden.	Die Erhaltungsphase dient der Vorbeugung des Wiederauftretens einer Hyperkaliämie. Es soll der Zusatznutzen von SZC in der Erhaltungsphase gegenüber der zVT „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet werden.
Population	Gemäß Fachinformation von SZC werden erwachsene dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie betrachtet.	Gemäß Fachinformation von SZC werden erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie betrachtet.	Gemäß Fachinformation von SZC werden erwachsene PatientInnen betrachtet, bei denen die in der Korrekturphase erreichte Normokaliämie aufrechterhalten werden soll.
Intervention	Bei dialysepflichtigen PatientInnen sollte SZC nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 g einmal täglich. Um eine Normokaliämie (4,0 bis 5,0 mmol/L) zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, basierend auf dem prä-dialytischen Serumkaliumwert gemessen nach dem LIDI. Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden.	Die empfohlene Anfangsdosis von SZC beträgt 10 g dreimal täglich bis zum Erreichen einer Normokaliämie. Üblicherweise wird eine Normokaliämie binnen 24 bis 48 Stunden erreicht. Falls PatientInnen nach 48 Behandlungsstunden noch immer hyperkaliämisch sind, kann dasselbe Regime für weitere 24 Stunden fortgeführt werden. Falls eine Normokaliämie nach 72 Behandlungsstunden nicht erreicht wurde, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden.	Nach Erreichen einer Normokaliämie in der Korrekturphase sollte die kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich für eine Erhaltungstherapie angewendet werden.
Vergleichstherapie	Die zVT ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS) sowie zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.	Die zVT ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Insulin+Glucose, Calcium i.v., Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat, Diuretika und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), Dialyse, zzgl. der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen.	Die zVT ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Diuretika, Natriumhydrogencarbonat und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.
Für PatientInnen relevante Endpunkte	Die Bewertung wird anhand für PatientInnen relevanter Endpunkte vorgenommen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen relevanten Endpunkten befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.		

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

	Dialysepflichtige PatientInnen	Korrekturphase	Erhaltungsphase
Studiendauer/ Behandlungsdauer	Es wird eine Dauer von ≥ 4 Wochen berücksichtigt.	Es wird eine Behandlungsdauer von maximal 72 Stunden berücksichtigt.	Für die Erhaltungstherapie wird eine Dauer von ≥ 24 Wochen berücksichtigt.
Studientypen	RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es werden ausschließlich RCT berücksichtigt.		

 CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; i.v.: Intravenös; LIDI: Langes interdialytisches Intervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenquellen

In den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien umfasste ClinicalTrials.gov, das European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), die International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation (WHO-ICTRP), das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Des Weiteren wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von SZC gemäß den Fragestellungen sind in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 zusammengefasst.

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

Die Bewertung der Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten. Die Beschreibung von Design und Methodik für randomisierte Studien erfolgte gemäß den Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage anhand von endpunktübergreifenden Aspekten auf Studienebene und endpunktspezifischen Gesichtspunkten. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Stetige Variablen wurden anhand ihrer Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) beschrieben, kategoriale Variablen anhand ihrer absoluten und relativen Häufigkeiten. Für zeitabhängige Zielvariablen wurden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Zielereignisses dargestellt. Als Effektschätzer wurden Hazard Ratios (HR) aus adjustierten Cox-Regressionen herangezogen. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar, entsprechend erfolgte eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse. Für stetige Zielvariablen wurden die Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehlern (SE) oder SD und die entsprechenden Mittelwertdifferenzen (MWD), mittels eines Repeated-Measurements-Modells (MMRM) berechnet. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wurde dessen klinische Relevanz anhand etablierter Irrelevanzschwellen, Responderanalysen oder der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) beurteilt. Für dichotome Zielvariablen

werden das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) inklusive Angabe des 95%-Konfidenzintervalls (KI) berichtet. Endpunkte zur Wirksamkeit werden mittels logistischer Regression analysiert. Effektmaße zu Sicherheit werden anhand der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode ermittelt und die KI der Effektmaße werden mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.

Für Meta-Analysen einzelner Endpunkte wurde jeweils ein Modell mit festen Effekten verwendet. Für die Studien wurde ein gemeinsamer Effekt angenommen und Meta-Analysen mit festen Effekten wurden auf der Basis individueller PatientInnen Daten durchgeführt, indem jeweils die Studie als Faktor in die statistischen Modelle aufgenommen wurde. Zur Untersuchung der Heterogenität der Behandlungseffekte wurden Interaktionstests (Interaktionsterm: Behandlung×Studie) durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. War der p-Wert <0,05, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse der Subgruppen einzeln berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich ihrer Bedeutung für das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie

Für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie liegt mit der Studie DIALIZE eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor, die einen direkten Vergleich zwischen SZC und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erlaubt. Die zVT für diese PatientInnen lautet: “Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS) sowie zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung“. Die DIALIZE-Studienpopulation umfasst erwachsene dialysepflichtige PatientInnen und entspricht der adressierten Zielpopulation.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens für dialysepflichtige PatientInnen

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
Morbidität		
Kontrollierter sK-Spiegel	RR: 40,82 [5,61; 296,96]; 0,0002	Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
Notwendigkeit einer dringenden Intervention	RR: 0,41 [0,08; 2,10]; 0,2843	
Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration	RR: 2,16 [0,20; 23,83]; 0,5293	
Sicherheit		
Gesamtrate UE	RR: 0,90 [0,65; 1,23]; 0,5009	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	RR: 0,90 [0,34; 2,39]; 0,8363	
Gesamtrate schwerer UE	RR: 3,09 [0,33; 29,23]; 0,3243	
Gesamtrate nicht-schwerer UE	RR: 0,87 [0,63; 1,21]; 0,4125	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 2,06 [0,39; 11,00]; 0,3967	
UE, die zum Tod führten	RR: 3,09 [0,13; 75,00]; 0,4876	
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für die Kategorie Morbidität zeigt sich ein klinisch hochrelevanter Vorteil für den Endpunkt **kontrollierter Serumkalium (sK)-Spiegel**. Der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens drei von vier Dialysebehandlungen, die auf das lange interdialytische Intervall (LIDI) folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten, lag in der SZC-Gruppe bei 41,2%, in der Placebo-Gruppe bei 1,0%. Durch diesen deutlichen Unterschied zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 40,82 [5,61; 296,96]; p-Wert: 0,0002).

Insgesamt ergeben sich für eine Therapie mit SZC keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen SZC und Placebo für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie. In der Kategorie **Sicherheit** wird für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

DialysepatientInnen stellen eine für eine Hyperkaliämie besonders anfällige PatientInnengruppe dar. Bei PatientInnen, die eine Dialyse erhalten, akkumuliert häufig überschüssiges Kalium zwischen den Dialyseeinheiten, das nicht ausreichend ausgeschieden werden kann, was in vielen Fällen zu einer prädialytischen Hyperkaliämie führt. Das Risiko für

Hyperkaliämien steigt hierbei mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur letzten Dialyse an und ist insbesondere zum Ende des LIDI stark erhöht. Zugleich korreliert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität direkt mit der sK-Konzentration und ist ebenfalls zum Ende des LIDI am höchsten. Dieser Tatsache entsprechend sind Arrhythmien und Herzstillstände, die Komplikationen einer Hyperkaliämie sein können, mit etwa 40% die häufigsten Todesursachen bei DialysepatientInnen. Eine Reduktion der prädialytischen sK-Konzentrationen könnte mit einem geringeren Risiko für Arrhythmien, Krankenhausaufenthalte und Besuche in der Notaufnahme einhergehen. Das im Rahmen der Studie DIALIZE gezeigte Ergebnis hinsichtlich der sK-Kontrolle kann also langfristig eine für PatientInnen relevante Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen bedeuten.

Trotz Dialyse und der Gabe der bisher verfügbaren Kaliumbinder Natrium- bzw. Calciumpolystyrolsulfonat (SPS bzw. CPS) kann die Hyperkaliämie bei DialysepatientInnen bisher nicht zufriedenstellend kontrolliert werden. Häufig sind Anpassungen der Dialyse selbst notwendig. Aufgrund assoziierter Nebenwirkungen sind SPS/CPS für eine Langzeittherapie ungeeignet, außerdem ist die Datenlage sowohl für SPS/CPS als auch für Patiromer bei DialysepatientInnen bisher begrenzt. Es besteht somit weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für die Senkung des Serumkaliums bei dialysepflichtigen PatientInnen, der durch die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht gedeckt werden kann.

Mit der Studie DIALIZE liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte gezeigt werden, dass SZC bei dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie gegenüber der zVT einen klinisch und für PatientInnen relevanten Vorteil bietet und eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigt, in dem der sK-Spiegel vor dem LIDI bei einem erheblichen Anteil der PatientInnen auf normale sK-Konzentrationen gesenkt werden konnte, ohne dabei Nebenwirkungen zu verursachen. Da im Rahmen der Studie DIALIZE keine kardiovaskulären Endpunkte erhoben wurden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Um kardiovaskuläre Endpunkte bei DialysepatientInnen zu erheben, wird ab März 2021 die Studie DIALIZE-Outcomes gestartet (siehe hierzu auch Tabelle 4-12). Die DIALIZE-Outcomes ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase III-Studie, bei der 2.300 DialysepatientInnen mit wiederkehrender Hyperkaliämie randomisiert werden sollen. Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 in die Studienarme (SZC bzw. Placebo).

Basierend auf der Effektgröße in der SZC-Gruppe (41,2%; 40 von 97 PatientInnen) und auf dem gleichzeitig praktisch komplett fehlenden Therapieerfolg im Vergleichsarm (1,0%; 1 von 99 PatientInnen) der vorliegenden DIALIZE-Studie wird der Zusatznutzen für den Endpunkt kontrollierter sK-Spiegel als **beträchtlich** eingestuft. Die Aussagesicherheit wird als **Hinweis** bewertet, da eine RCT von hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt. Mit SZC liegt erstmals eine effektive und sichere Therapie für diese vulnerable PatientInnengruppe vor.

Korrekturphase

Mit den Studien ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und ENERGIZE liegen vier direkt vergleichende RCT zwischen SZC und der zVT in der Therapiesituation der Korrekturphase vor. Zusätzlich zur für PatientInnen individuellen Therapie der Hyperkaliämie erhielten die PatientInnen der jeweiligen Studien in den Vergleichsgruppen Placebo. Die Studienpopulation der Studie ZS-002 umfasst erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie mit moderater Nierenfunktionsstörung; die Population der Studien D9482C00002 und ZS-003 erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie, unabhängig von weiteren Begleiterkrankungen. Zusätzlich liegt die Studie ENERGIZE vor. Im Vergleich zu den zuvor genannten Studien waren in die Studie ENERGIZE PatientInnen mit einer höheren sK-Konzentration zu Studienbeginn eingeschlossen. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten alle PatientInnen in der Studie ENERGIZE eine gemäß Leitlinien empfohlene Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose).

Die Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 sind hinsichtlich der Fragestellung, des Studiendesigns und der Operationalisierung der Endpunkte geeignet, um mithilfe einer Meta-Analyse zusammengefasst zu werden. Da die Studie ENERGIZE ein von den anderen Studien der Korrekturphase abweichendes Studiendesign hatte, konnte die Studie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die Studie wird daher gesondert betrachtet.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für PatientInnen in der Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden		
Meta-Analyse (Behandlungsende)	MWD: -0,59 [-0,68; -0,51]; <0,0001 Hedges' g: -1,24 [-1,45; -1,03]	
ZS-002 (Behandlungsende)	MWD: -0,50 [-0,75; -0,26]; 0,0002 Hedges' g: -1,03 [-1,60; -0,46]	
D9482C00002 (Behandlungsende)	MWD: -1,10 [-1,30; -0,91]; <0,0001 Hedges' g: -2,53 [-3,18; -1,89]	
ZS-003 (Behandlungsende)	MWD: -0,49 [-0,59; -0,39]; <0,0001 Hedges' g: -1,06 [-1,31; -0,82]	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	Koeffizient; p-Wert: -0,00278; <0,0001 -0,00266; <0,0001 -0,00498; <0,0001 -0,00218; <0,0001	
<i>Normalisierung des sK-Spiegels</i>		
Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	HR: 1,87 [1,52; 2,31]; <0,0001 HR: 1,70 [0,96; 2,99]; 0,0673 HR: 2,06 [1,16; 3,66]; 0,0134 HR: 1,64 [1,28; 2,12]; 0,0001	
Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	HR: 2,04 [1,64; 2,54]; <0,0001 HR: 2,19 [1,19; 4,02]; 0,0118 HR: 2,30 [1,28; 4,12]; 0,0051 HR: 1,98 [1,52; 2,58]; <0,0001	
Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,94 [1,52; 2,49]; <0,0001 RR: 1,79 [0,90; 3,54]; 0,0961 RR: 5,46 [2,11; 14,10]; 0,0005 RR: 1,78 [1,33; 2,38]; <0,0001	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
Sicherheit		
Gesamtrate UE Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,47 [0,85; 2,53]; 0,1684 RR: 2,92 [0,84; 10,09]; 0,0910 RR: 4,58 [0,56; 37,22]; 0,1542 RR: 1,10 [0,59; 2,08]; 0,7575	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE ^a Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 0,37 [0,02; 8,96]; 0,5395	
Gesamtrate schwerer UE ^c Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 3,31 [0,14; 80,67]; 0,4622	
Gesamtrate nicht-schwerer UE Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,41 [0,81; 2,45]; 0,2195 RR: 2,92 [0,84; 10,09]; 0,0910 RR: 4,58 [0,56; 37,22]; 0,1542 RR: 1,04 [0,55; 1,98]; 0,9052	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE ^d Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 1,10 [0,07; 17,50]; 0,9436	
UE, die zum Tod führten Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
UE von speziellem Interesse: Harnwegsinfekte Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: 3,72 [0,16; 87,42]; 0,4147 RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB	
<p>a: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen ein SUE auf, in Studie ZS-003 trat bei einem der PatientInnen im Placebo-Arm ein SUE auf.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in den Einzelstudien war eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.</p> <p>c: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen ein schweres UE auf, in Studie ZS-003 trat bei einem der PatientInnen im SZC-Arm ein schweres UE auf.</p> <p>d: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE auf, in Studie ZS-003 traten bei einem der PatientInnen im SZC-Arm sowie bei einem der PatientInnen im Placebo-Arm Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE auf.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NB: Nicht berichtet; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für PatientInnen in der Korrekturphase (ENERGIZE)

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit) ^a
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
1 Stunde	MWD: -0,02 [-0,33; 0,29]; 0,8994	
2 Stunden	MWD: -0,31 [-0,61; 0,00]; 0,0466 Hedges' g: -0,40 [-0,88; 0,08]	
4 Stunden	MWD: -0,15 [-0,42; 0,12]; 0,2782	
6 Stunden	MWD: -0,26 [-0,68; 0,16]; 0,2252	
8 Stunden	MWD: -0,38 [-0,77; 0,01]; 0,0573	
10 Stunden	MWD: -0,45 [-0,81; -0,08]; 0,0167 Hedges' g: -0,33 [-0,96; 0,31]	
12 Stunden	MWD: -0,54 [-1,04; -0,05]; 0,0316 Hedges' g: -0,27 [-0,91; 0,37]	
24 Stunden	MWD: -0,23 [-0,79; 0,33]; 0,4156	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)^a	
<i>Normalisierung des sK-Spiegels</i>			
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) erreicht haben	RR: 2,57 [0,33; 19,93]; 0,3665		
Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben	RR: 7,50 [0,12; 457,35]; 0,3365		
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben	RR: 4,54 [1,43; 14,42]; 0,0103		
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben	RR: 1,82 [0,88; 3,76]; 0,1055		
<i>Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie</i>			
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	RR: 0,49 [0,13; 1,85]; 0,2914		
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	RR: 0,92 [0,44; 1,92]; 0,8160		

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit) ^a
Sicherheit		
Gesamtrate UE	RR: 0,93 [0,45; 1,92]; 0,8470	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	RR: 0,57 [0,11; 2,88]; 0,4957	
Gesamtrate schwerer UE	RR: 0,57 [0,11; 2,88]; 0,4957	
Gesamtrate nicht-schwerer UE	RR: 1,28 [0,57; 2,88]; 0,5507	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 0,38 [0,02; 8,93]; 0,5463	
UE, die zum Tod führten	RR: 0,38 [0,02; 8,93]; 0,5463	
UE von speziellem Interesse	Siehe Tabelle 4-57	
<p>a: Das hier dargestellte Ausmaß und die Aussagesicherheit beziehen sich auf die Therapiesituation der Korrekturphase. Der Zusatznutzen wird auf Basis der Daten der Meta-Analyse der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 abgeleitet. Die Daten der Studie ENERGIZE werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die Kategorie Morbidität konnte anhand der Meta-Analyse der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für SZC für die Endpunkte **Veränderung des sK-Spiegels** und **Normalisierung des sK-Spiegels** gezeigt werden. In der Meta-Analyse lag für die absolute Veränderung des sK-Spiegels zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,59 [-0,68; -0,51]; p-Wert: <0,0001/SMD [95%-KI]: -1,24 [-1,45; -1,03]) vor. Dieser Vorteil zeigt sich konsistent in allen drei Studien. In der Meta-Analyse lag der Anteil der normokaliämischen PatientInnen nach 48 Stunden im SZC-Behandlungsarm bei 87,5%, im Placebo-Arm waren lediglich 45,4% der PatientInnen normokaliämisch. Das RR [95%-KI] für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel betrug in der Meta-Analyse 1,94 [1,52; 2,49]; p<0,0001. Dieser Vorteil für SZC war auch in den Studien D9482C00002 und ZS-003 statistisch signifikant, in Studie ZS-002 war ein numerischer Vorteil zu sehen.

Für SZC konnte überdies eine sehr schnelle Serumkaliumsenkung, bereits nach einer Stunde, nachgewiesen werden. Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie betrug in der Meta-Analyse unter SZC 1,0 Stunde und unter Placebo 3,8 Stunden. Für die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil der SZC-Behandlung gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 1,87 [1,52; 2,31]; p-Wert: <0,0001). Dieser Vorteil für SZC war auch in den Studien D9482C00002 und ZS-003 statistisch signifikant, in Studie ZS-002 war ein numerischer Vorteil zu sehen.

Hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels zeigt sich sowohl in der Studie ZS-002, als auch in den Studien D9482C00002 und ZS-003 bereits nach einer Stunde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (ZS-002: MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,47; -0,03]; p-Wert: 0,0258, D9482C00002: MWD [95%-KI]: -0,29 [-0,46; -0,12]; p-Wert: 0,0008, ZS-003: MWD [95%-KI]: -0,13 [-0,22; -0,04]; p-Wert: 0,0065).

Zusätzlich liegt mit der Studie ENERGIZE ein direkter Vergleich zwischen SZC vs. Placebo, jeweils zusätzlich zu einer gemäß Leitlinien für PatientInnen individuellen Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose) vor. Im Vergleich zu den zuvor genannten Studien, waren in die Studie ENERGIZE PatientInnen mit einer höheren sK-Konzentration zu Studienbeginn eingeschlossen.

Für die Kategorie Morbidität ergibt sich in der Studie ENERGIZE für den Endpunkt **Veränderung des sK-Spiegels** ein Vorteil für SZC gegenüber der zVT. Über die komplette Behandlungsdauer hinweg zeigt sich unter SZC+Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose) eine stärkere Reduktion des sK-Spiegels gegenüber dem Vergleichsarm mit Placebo+Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose). Für den Zeitpunkt zwei Stunden nach Behandlungsbeginn wurde unter SZC gegenüber der Vergleichsgruppe eine statistisch signifikante Senkung des sK-Spiegels erreicht (MWD [95%-KI]: -0,31 [-0,61; 0,00]; p-Wert: 0,0466). Der schnelle Wirkeintritt unter SZC trägt dazu bei, eine gemäß Leitlinien empfohlene Behandlung mit Insulin+Glucose und ggf. weiteren medikamentösen Maßnahmen bei PatientInnen mit höheren Kaliumspiegeln durch die schnelle Elimination von überschüssigem Kalium aus dem Körper positiv zu beeinflussen und in der Folge schwerwiegende Symptome und Folgekomplikationen zu vermeiden.

Überdies ist festzuhalten, dass die schnelle Kaliumsenkung unter SZC in allen genannten Studien ohne ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse nachgewiesen werden konnte. Insgesamt zeigt sich für SZC ein gutes Sicherheitsprofil, das in vier verschiedenen RCT für die Therapiesituation der Korrekturphase belegt werden konnte; es zeigt sich ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Da sich bei den Sicherheitsergebnissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, wird für die Kategorie **Sicherheit** für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Da Arrhythmien oder plötzlicher Herztod als Erst-Manifestation einer Hyperkaliämie ohne vorhergehende klinische Anzeichen auftreten können, ist die sK-Konzentration der einzige Parameter, an dem sich ÄrztInnen orientieren können, um rechtzeitig, d. h. noch vor dem Auftreten potenziell lebensbedrohlicher Zustände, eine Therapie einzuleiten. Der Serumkaliumwert stellt somit einen wichtigen klinischen Parameter hinsichtlich einer sich verschlechternden Stoffwechsellaage dar. Die Fähigkeit von SZC die sK-Konzentration von PatientInnen mit Hyperkaliämie bereits nach einer Stunde statistisch signifikant senken zu können, hat einen besonderen medizinischen Stellenwert in der derzeitigen Behandlung von PatientInnen mit Hyperkaliämie und differenziert SZC von anderen Kaliumbindern, deren Wirkeintritt erst nach einigen Stunden zu beobachten ist. Die schnelle und anhaltende Kaliumsenkung unter SZC ist hinsichtlich der Vermeidung von schwerwiegenden

Stoffwechselentgleisungen, Symptomen und Komplikationen innerhalb der Korrekturphase als wichtiges Therapieziel und damit als ein für PatientInnen relevanter Endpunkt zu betrachten.

Jede Hyperkaliämie stellt einen dringend behandlungsbedürftigen Zustand dar. In klinischen Studien, Meta-Analysen und systematischen Literaturreviews konnte gezeigt werden, dass erhöhte sK-Konzentrationen mit einem gehäuften Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisierungen sowie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Eine möglichst rasche und effektive Normalisierung des sK-Wertes ist somit essentiell, um mögliche schwerwiegende Folgen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen oder den plötzlichen Herztod zu verhindern.

Anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Einzelstudien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 konnte für SZC eine rasche Kaliumsenkung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt werden. Bereits nach ca. 1-2 Stunden konnte durch SZC eine Normalisierung der Kaliumspiegel erzielt werden. Die Ergebnisse der Studie ENERGIZE bestätigen den raschen Wirkeintritt einer Therapie mit SZC. Diese Daten werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens für SZC innerhalb der Korrekturphase herangezogen. Da im Rahmen der Studien der Korrekturphase neben der Serumkaliumsenkung keine kardiovaskulären Endpunkte erhoben wurden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar**, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Da drei Studien in dieser Therapiesituation vorliegen, die zu einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden, und ergänzende Daten der Studie ENERGIZE mit geringem Verzerrungspotenzial vorliegen, kann als Aussagesicherheit ein **Beleg** abgeleitet werden. SZC ist in der Lage den sK-Spiegel schnell zu senken, und damit potenziell lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen vorzubeugen.

Erhaltungsphase

Für PatientInnen in der Erhaltungsphase werden RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt, da der G-BA im Rahmen der Beratung zu SZC sowie in der Nutzenbewertung zu Patiromer für die chronische Therapie eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen fordert. Für die Erhaltungsphase liegen zu SZC Ergebnisse aus drei RCT vor: ZS-003, ZS-004 sowie HARMONIZE GL. Die Studien weisen eine Dauer von maximal 30 Tagen auf und werden, entsprechend den Anforderungen des G-BA zur Studiendauer von mindestens 24 Wochen, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ungeachtet dessen konnten auch in diesen Studien die positiven Ergebnisse zur Serumkaliumsenkung durch SZC bestätigt werden. In den Studien ZS-003, ZS-004 sowie HARMONIZE GL konnte eine anhaltende Senkung der Serumkaliumspiegel während der Behandlungsdauer von bis zu 30 Tagen gezeigt werden. Zudem liegen im Rahmen der europäischen Zulassung ergänzende Daten einarmiger Langzeitstudien mit einer Studiendauer von bis zu 52 Wochen vor: in den Studien ZS-004E und ZS-005 konnte eine anhaltende Kontrolle der Serumkaliumspiegel über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten gezeigt werden. Da die Studien der Erhaltungsphase nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden, wird für die Erhaltungsphase kein Zusatznutzen abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Therapieziel bei der Behandlung einer Hyperkaliämie ist die rasche und effektive Senkung des sK-Spiegels in den Normbereich und dessen Aufrechterhaltung im physiologisch normalen Bereich. Da Hyperkaliämien meist asymptomatisch verlaufen, kommt der sK-Konzentration eine besondere klinische Bedeutung zu: Sie ist der einzige Parameter, an dem sich ÄrztInnen im Rahmen von Diagnostik und Therapieentscheidung orientieren können. Die rasche und anhaltende Senkung erhöhter sK-Konzentrationen ist medizinisch notwendig um schwerwiegende, insbesondere kardiovaskuläre, Folgen für PatientInnen zu vermeiden.

Klinische Studien, Meta-Analysen und systematische Literaturreviews liefern Evidenz für die direkte Relevanz der sK-Konzentration für PatientInnen mit Hyperkaliämie: So konnte gezeigt werden, dass das Risiko für klinische unerwünschte Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierungen und Mortalität bei PatientInnen mit Hyperkaliämie im Vergleich zu PatientInnen mit normalen sK-Konzentrationen erhöht ist. Grundsätzlich ist somit jede Hyperkaliämie als potenziell lebensbedrohlich und damit behandlungsbedürftig zu betrachten. Kann die Hyperkaliämie wie in den hier präsentierten Studien zu SZC gezeigt, kontrolliert werden, bedeutet dies für die PatientInnen nicht nur die potenzielle Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Hospitalisierungen, sondern auch ein damit assoziiertes reduziertes Mortalitätsrisiko.

Mit SZC liegt eine effektive und sichere Therapie zur Behandlung der Hyperkaliämie erwachsener PatientInnen in verschiedenen Therapiesituationen mit ungedecktem medizinischem Bedarf vor. SZC senkt den sK-Spiegel nicht nur schnell, sondern auch langfristig, da es überschüssiges Kalium aus dem Körper entfernt. Gleichzeitig zeigt sich eine gute Verträglichkeit.

Der therapeutische Bedarf von DialysepatientInnen ist aufgrund des regelmäßig zwischen den Dialyseeinheiten akkumulierenden sK besonders hoch. Die PatientInnen erleiden regelmäßig eine prädialytische Hyperkaliämie, was mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität assoziiert ist. Die meisten Todesfälle werden am Ende des LIDI beobachtet. Insbesondere die interdialytische Intervalllänge hängt mit einem erhöhten Risiko für Einlieferungen in die Notaufnahme und Mortalität zusammen, wie verschiedene Studien mit DialysepatientInnen gezeigt haben. Arrhythmien und Herzstillstand sind die häufigsten Todesursachen bei DialysepatientInnen und machen 40% der bekannten Todesursachen aus. Durch SZC kann eine Normalisierung der sK-Spiegel im LIDI erreicht werden, wodurch potenziell schwerwiegende Folgen der Hyperkaliämie vermieden werden können. Bisher steht keine Therapie speziell für diese besonders vulnerable PatientInnengruppe zur Verfügung. SZC bietet erstmals eine effektive und sichere Therapie speziell für diese PatientInnen. Auf Basis der Daten der Studie DIALIZE wird für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie ein **nicht quantifizierbarer**, mindestens jedoch **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Auch innerhalb der Korrekturphase besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für PatientInnen mit Hyperkaliämie. Da SZC der einzige Kaliumbinder ist, für den im Rahmen von

Zulassungsstudien eine rasche Normalisierung der Kaliumspiegel (innerhalb von 1-2 Stunden) nachgewiesen werden konnte, wurde von der EMA explizit eine Zulassung auch innerhalb dieser Therapiesituation erteilt. Die rasche sK-Senkung durch SZC in der Korrekturphase ist von besonderer Relevanz, um potenziell lebensbedrohliche Folgekomplikationen, wie Arrhythmien oder Herzstillstand, die durch erhöhte Kaliumspiegel auftreten können, zu vermeiden. Für PatientInnen mit Hyperkaliämie in der Korrekturphase konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass SZC bereits nach einer Stunde den sK-Spiegel senkt. SZC bindet Kalium effizient und entfernt es aus dem Körper, wohingegen andere therapeutische Maßnahmen das Kalium lediglich in den Intrazellulärraum verschieben. Die Verschiebung des Kaliums in den Intrazellulärraum führt jedoch nur zu einer temporären Senkung des Kaliumspiegels in den Normbereich. Durch den sogenannten Reboundeffekt ist ein erneuter Anstieg nach einer solchen therapeutischen Maßnahme die Folge. Der schnelle Wirkeintritt von SZC stellt ein Alleinstellungsmerkmal in der Therapie der Hyperkaliämie dar. Derzeit in Deutschland verfügbare Kaliumbinder senken dagegen das Serumkalium nur mit zeitlicher Verzögerung (SZC: nach 1 Stunde, SPS/CPS: nach >4 Stunden, Patiomer: nach 4-7 Stunden). Auf Basis der Daten der Meta-Analyse der Korrekturphase sowie der Studie ENERGIZE wird insbesondere auf Basis der schnellen Kaliumsenkung ein **nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

SZC deckt überdies auch einen therapeutischen Bedarf der PatientInnen in der Erhaltungstherapie: die Ergebnisse aus drei RCT ZS-003, ZS-004 und HARMONIZE GL sowie der einarmigen Langzeitstudien ZS-004E und ZS-005 bestätigen die Wirksamkeit von SZC über einen längeren Behandlungszeitraum bis zu 12 Monaten. Da der G-BA für die Erhaltungstherapie randomisierte Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen fordert, werden die Studien der Erhaltungsphase nicht in die Nutzenbewertung von SZC eingeschlossen. Es wird kein Zusatznutzen für die Erhaltungstherapie abgeleitet.

SZC ist das erste Arzneimittel zur Kontrolle der Hyperkaliämie, welches für ein breites PatientInnenkollektiv, insbesondere der besonders vulnerablen Dialysepopulation sowie in der Korrekturphase, einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf adressiert. Das Serumkalium kann schnell und anhaltend im Vergleich gegenüber Placebo gesenkt werden und es zeigt sich ein insgesamt gutes Sicherheitsprofil von SZC.

Tabelle 4-5: PatientInnengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der PatientInnengruppen	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Dialysepflichtige PatientInnen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Korrekturphase	Beleg für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Erhaltungsphase	Kein Zusatznutzen belegt

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.

SZC ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen (1). Die zugelassene Indikation umfasst auch Hyperkaliämien bei erwachsenen, dialysepflichtigen PatientInnen (1). Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von Lokelma® folgende Therapiesituationen, die in Tabelle 4-6 zusammengefasst sind (Details siehe Modul 3 A).

Tabelle 4-6: Therapiesituationen für SZC in der Indikation Hyperkaliämie und jeweils zugehörige zVT

Therapiesituation	Intervention	zVT
Dialysepflichtige PatientInnen	<p>Initialdosis 5 g SZC einmal täglich an Tagen ohne Dialyse</p> <p>Anpassung in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich</p>	<p>Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und • ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS), <p>zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.</p>
Korrekturphase	<p>10 g SZC dreimal täglich bis zum Erreichen einer Normokaliämie bzw. für maximal 72 Stunden</p>	<p>Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin+Glucose, • Calcium i.v., • Salbutamol, • Natriumhydrogencarbonat, • Diuretika, • Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), • Dialyse, <p>zzgl. der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen.</p>

Therapiesituation	Intervention	zVT
Erhaltungsphase	<p>Nach Erreichen einer Normokaliämie in der Korrekturphase:</p> <p>Anfangsdosis nach Erreichen einer Normokaliämie (in der Korrekturphase) 5 g SZC einmal täglich</p> <p>Nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich</p>	<p>Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretika, • Natriumhydrogencarbonat und • Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiomer), <p>zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.</p>
<p>CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; i.v.: Intravenös; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Die Fragestellungen für diese Therapiesituationen werden in den folgenden Abschnitten detailliert beschrieben.

Dialysepflichtige PatientInnen

Fragestellung

Im vorliegenden Modul 4 A soll der Zusatznutzen von SZC bei erwachsenen dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet werden.

Population

Gemäß Fachinformation von SZC werden erwachsene dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie betrachtet (1).

Intervention

Bei dialysepflichtigen PatientInnen sollte SZC nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 g einmal täglich. Um eine Normokaliämie (4,0 bis 5,0 mmol/L) zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, basierend auf dem prädialytischen Serumkaliumwert gemessen nach dem LIDI. Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden (1).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Nachweis eines Zusatznutzens bei dialysepflichtigen PatientInnen ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher

Maßgabe unter Berücksichtigung von Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS) sowie zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.

Für PatientInnen relevante Endpunkte

Die Bewertung wird anhand für PatientInnen relevanter Endpunkte vorgenommen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen relevanten Endpunkten befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studiendauer/Behandlungsdauer

Zur Beurteilung des Zusatznutzens bei dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie wird eine Dauer von mindestens vier Wochen berücksichtigt.

Studientypen

RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es werden ausschließlich RCT berücksichtigt.

Korrekturphase

Ziel der Korrekturphase ist das Erreichen einer Normokaliämie.

Fragestellung

Im vorliegenden Modul 4 A soll der Zusatznutzen von SZC in der Korrekturphase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet werden.

Population

Gemäß Fachinformation von SZC werden erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie betrachtet (1).

Intervention

Die empfohlene Anfangsdosis von SZC beträgt 10 g, dreimal täglich oral als Suspension in Wasser bis zum Erreichen einer Normokaliämie eingenommen.

Üblicherweise wird eine Normokaliämie binnen 24 bis 48 Stunden erreicht. Falls PatientInnen nach 48 Behandlungsstunden noch immer hyperkaliämisch sind, kann dasselbe Regime für weitere 24 Stunden fortgeführt werden. Falls eine Normokaliämie nach 72 Behandlungsstunden nicht erreicht wurde, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden (1).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Nachweis eines Zusatznutzens in der Therapiesituation der Korrekturphase ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Insulin+Glucose, Calcium i.v., Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat, Diuretika und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), Dialyse, zzgl. der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen.

Für PatientInnen relevante Endpunkte

Die Bewertung wird anhand für PatientInnen relevanter Endpunkte vorgenommen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen relevanten Endpunkten befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studiendauer/Behandlungsdauer

Zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Korrekturphase wird, unabhängig von der Studiendauer, basierend auf den Angaben der Fachinformation von SZC eine Behandlungsdauer von maximal 72 Stunden berücksichtigt (1).

Studientypen

RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es werden ausschließlich RCT berücksichtigt.

Erhaltungsphase

Die Erhaltungsphase dient der Vorbeugung des Wiederauftretens einer Hyperkaliämie.

Fragestellung

Im vorliegenden Modul 4 A soll der Zusatznutzen von SZC in der Erhaltungsphase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet werden.

Population

Gemäß Fachinformation werden erwachsene PatientInnen betrachtet, bei denen die in der Korrekturphase erreichte Normokaliämie aufrechterhalten werden soll (1).

Intervention

Nach Erreichen einer Normokaliämie in der Korrekturphase sollte die kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich für eine Erhaltungsphase angewendet werden (1).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Nachweis eines Zusatznutzens in der Therapiesituation der Erhaltungsphase ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Diuretika, Natriumhydrogencarbonat und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiomer) zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere einer Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.

Für PatientInnen relevante Endpunkte

Die Bewertung wird anhand für PatientInnen relevanter Endpunkte vorgenommen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen relevanten Endpunkten befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studiendauer/Behandlungsdauer

Für die Therapiesituation der Erhaltungsphase wird eine Behandlungsdauer mit SZC von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Der G-BA hatte im Rahmen der Beratung zu SZC (2) sowie in der Nutzenbewertung zu Patiomer für chronische Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert (3).

Studientypen

RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es werden ausschließlich RCT berücksichtigt.

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.

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Dialysepflichtige PatientInnen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Erwachsene dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie	DialysepatientInnen, die keine Hyperkaliämie haben, sowie PatientInnen mit Hyperkaliämie, die nicht dialysepflichtig sind, tierexperimentelle Studien
Intervention	SZC ^a	Studien, die ausschließlich andere Therapien enthalten
Vergleichstherapie	Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS) sowie zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung	Andere Maßnahmen
Endpunkte	Mindestens ein für PatientInnen relevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine für PatientInnen relevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientypen	RCT	Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports, Beobachtungsstudien, nicht-randomisierte Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-interventionelle Studien
Studiendauer/ Behandlungsdauer	Behandlungsdauer mit SZC mindestens 4 Wochen	

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b
<p>a: Bei dialysepflichtigen PatientInnen sollte SZC nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 g einmal täglich. Um eine Normokaliämie (4,0 bis 5,0 mmol/L) zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, basierend auf dem prädialytischen Serumkaliumwert gemessen nach dem langen interdialytischen Intervall (LIDI). Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; LIDI: Langes interdialytisches Intervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>		

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Korrekturphase

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	PatientInnen ohne Hyperkaliämie, tierexperimentelle Studien
Intervention	SZC ^a	Studien, die ausschließlich andere Therapien enthalten
Vergleichstherapie	Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Insulin+Glucose, Calcium i.v., Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat, Diuretika und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), Dialyse, zzgl. der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen	Andere Maßnahmen
Endpunkte	Mindestens ein für PatientInnen relevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine für PatientInnen relevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientypen	RCT ^b	Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports, Beobachtungsstudien, nicht-randomisierte Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-interventionelle Studien
Studiendauer/ Behandlungsdauer	Maximale Behandlungsdauer mit SZC 72 Stunden ^a	Längere Dauer

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^c
<p>a: Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Anfangsdosis von SZC 10 g, dreimal täglich oral als Suspension in Wasser eingenommen.</p> <p>b: Die relevante Phase der Studie muss randomisiert sein, um einen Einschluss der Studie zu rechtfertigen.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>		

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Erhaltungphase

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Erwachsene PatientInnen bei denen die in der Korrekturphase erreichte Normokaliämie aufrechterhalten werden soll	PatientInnen, die in der Korrekturphase keine Normokaliämie erreicht haben, tierexperimentelle Studien
Intervention	SZC ^a	Studien, die ausschließlich andere Therapien enthalten
Vergleichstherapie	Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Diuretika, Natriumhydrogencarbonat und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer) zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung	Andere Maßnahmen
Endpunkte	Mindestens ein für PatientInnen relevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine für PatientInnen relevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientypen	RCT ^b	Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports, Beobachtungsstudien, nicht-randomisierte Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-interventionelle Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studiendauer/ Behandlungsdauer	Behandlungsdauer mit SZC von mindestens 24 Wochen	Kürzere Dauer
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^c

a: Nach Erreichen einer Normkaliämie sollte die kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich für eine Erhaltungstherapie angewendet werden.

b: Die relevante Phase der Studie muss randomisiert sein, um einen Einschluss der Studie zu rechtfertigen.

c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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 bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche für das zu bewertende Arzneimittel fand über die Plattform Ovid statt.

Die Treffer wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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/arsneimittel-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.

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.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zu SZC für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Die Suche erfolgte entsprechend den Vorgaben

in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP und EU-CTR. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

Des Weiteren wurde geprüft, ob im Suchportal der EMA oder im AMIS Ergebnisse zu den anderweitig identifizierten relevanten Studien vorhanden sind.

Die Studien wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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 –ergebnissen¹. 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 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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.

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.

¹ 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> aufgelisteten Bewertungsverfahren wurden zunächst nach dem Therapiegebiet Stoffwechselkrankheiten gefiltert und danach daraufhin überprüft, ob die Indikation Hyperkaliämie vorlag. In dem so identifizierten Bewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2018-04-01-D-351 (Patiromer) wurden Modul 4, die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA daraufhin überprüft, ob Ergebnisse zu den anderweitig identifizierten Studien berichtet wurden.

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 in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien wurden im Studienpool ergänzt.

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 zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der PatientInnen sowie der behandelnden ÄrztInnen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der jeweiligen Studie wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall wurden ggf. Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung der randomisierten Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der PatientInnenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Die Charakterisierung der Studienpopulationen der im Rahmen dieser Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erfolgt anhand demografischer und klinischer Daten. Folgende Variablen werden, sofern verfügbar, berücksichtigt:

- Alter, Altersklassen
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Gewicht, Body Mass Index (BMI)
- sK-Spiegel
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)
- Chronische Niereninsuffizienz (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)
- Diabetes mellitus (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)
- Herzinsuffizienz (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor (RAASi)-Medikation (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)

Stetige Variablen werden anhand ihrer MW und SD beschrieben, kategoriale Variablen anhand ihrer absoluten und relativen Häufigkeiten.

Für PatientInnen relevante Endpunkte

Es werden die in der Formatvorlage geforderten Vorgaben zur Darstellung der für PatientInnen relevanten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt (4).

Der Zusatznutzen von SZC im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der folgenden Zielgrößen aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermittelt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aus den relevanten Studien keine Daten vor.

- Mortalität
 - Anhand der Todesfälle im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)
- Morbidität
 - Serumkalium
 - Veränderung des sK-Spiegels
 - Normalisierung des sK-Spiegels
 - Kontrollierter sK-Spiegel
 - Auftreten einer Hyperkaliämie
 - Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie aufgrund von Hyperkaliämie
 - Notwendigkeit einer dringenden Intervention
 - Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie
 - Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration
- Sicherheit
 - Gesamtrate UE
 - Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)
 - Gesamtrate schwerer UE
 - Gesamtrate nicht-schwerer UE
 - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE
 - UE, die zum Tod führten
 - UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Hypokaliämie (ENERGIZE)

- Hypoglykämie (ENERGIZE)
- Harnwegsinfekte (ZS-002, ZS-003)
- Anämie (ZS-002)
- Ödembedingte Ereignisse (D9482C00002)
- Herzinsuffizienz (D9482C00002)
- Hypertonie (D9482C00002)
- UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
- SUE nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT
- Nicht-schwere UE nach SOC und PT
- Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT

Alle aufgeführten Endpunkte sind als für PatientInnen relevant anzusehen und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von SZC herangezogen. Die genaue Operationalisierung der Endpunkte pro Studie ist dem Abschnitt 4.3.1.3.1 zu entnehmen.

Mortalität

Todesfälle

Die Mortalität wurde in den dargestellten Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der UE durchgeführt, woraus sich zuverlässige Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen lassen. Die Ergebnisse werden unter der Zielgrößenkategorie Sicherheit präsentiert. Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv und die Validität ist gegeben.

Morbidität

Serumkalium

Im Folgenden wird die Beschreibung der Relevanz für PatientInnen für alle sK-Endpunkte zusammengefasst, da die Begründung für diese Endpunkte übergreifend gültig ist. Jede Hyperkaliämie ist als potenziell lebensbedrohlich zu betrachten, da eine unbehandelte Hyperkaliämie zu letalen Arrhythmien führen kann und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (5-8). Die Kontrolle der sK-Konzentration und ihre Stabilisierung in einem relativ engen Bereich ist überlebenswichtig. Nur dadurch sind grundlegende Lebensfunktionen der Zellen, wie die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials als Voraussetzung für die elektrische Erregbarkeit der Zelle, überhaupt möglich. Diese zelluläre elektrische Erregbarkeit ist für das

Funktionieren von Nerven- oder Muskelzellen entscheidend. Wegen dieser großen Bedeutung hält ein komplexes homöostatisches System die extrazelluläre sK-Konzentration in einem sehr engen physiologischen Bereich und sorgt für einen sehr hohen Gradienten zwischen hoher intra- und niedriger extrazellulärer Kalium-Konzentration (6, 7, 9-14). Die Kaliumaufnahme in die Zellen, die Kaliumabgabe aus den Zellen in den Extrazellulärraum und die Kaliumexkretion müssen entsprechend streng reguliert werden. Gerät der Kaliumhaushalt aus dem Gleichgewicht, beeinträchtigt dies die Muskulatur sowie die Reizweiterleitung am Herzen und der peripheren Nerven (10, 15). So resultieren hyperkaliämische Zustände in einer gestörten Elektrophysiologie des Herzens (16) und gehen mit einem erhöhten Risiko von Herzrhythmusstörungen einher, die zu einem Herzstillstand führen können (16). Das akute Auftreten einer Hyperkaliämie wird deshalb als Notfall betrachtet (17).

Obwohl Hyperkaliämien für die betroffenen PatientInnen sehr gefährlich sind, verlaufen sie häufig ohne typische Symptome (5), wodurch eine rechtzeitige Diagnose und Therapie der Hyperkaliämie erschwert wird. Diese unspezifischen Symptome umfassen Übelkeit, Diarrhö, Muskelschwäche oder Paralyse und werden häufig nicht direkt der Hyperkaliämie zugeordnet (5, 14). Deshalb ist für eine sichere Diagnose die Bestimmung des sK-Spiegels zwingend erforderlich. Durch eine Hyperkaliämie bedingte Herzrhythmusstörungen können ebenfalls asymptomatisch sein und daher unbemerkt bleiben. Im schlimmsten Fall können asymptomatische Arrhythmien zum plötzlichen Herztod führen (18). Neben den oben genannten unspezifischen klinischen Symptomen können daher durch die elektrophysiologischen Veränderungen des Herzens zusätzlich variierende Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen beobachtet werden. Teilweise können EKG-Veränderungen jedoch sehr subtil oder unspezifisch sein, sodass ÄrztInnen Schwierigkeiten haben können, diese Veränderungen auf erhöhte Kaliumwerte zurückzuführen (19). Ebenso können letale Arrhythmien ohne vorherige EKG-Veränderungen auftreten (5). Somit wird die Einschätzung des Zustands der PatientInnen allein anhand von EKG-Veränderungen nicht empfohlen (5, 7, 19, 20).

Jede Hyperkaliämie stellt somit einen dringend behandlungsbedürftigen Zustand dar (8). Eine möglichst rasche und nachhaltige Normalisierung der sK-Konzentration ist essentiell, um mögliche schwerwiegende Folgen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen oder den plötzlichen Herztod zu verhindern. Da solche schwerwiegenden Folgen ohne weitere, vorhergehende klinische Anzeichen als Erst-Manifestation einer kritischen Hyperkaliämie auftreten können (5), ist die sK-Konzentration der einzige Parameter, an dem sich ÄrztInnen orientieren können, um rechtzeitig, d. h. noch vor dem Auftreten potenziell lebensbedrohlicher Zustände, eine Therapie einzuleiten. Im klinischen Alltag ist es deshalb erforderlich, eine erhöhte sK-Konzentration unabhängig vom Vorliegen von Symptomen zu behandeln.

In klinischen Studien, Meta-Analysen und großen systematischen Literaturreviews konnte gezeigt werden, dass erhöhte sK-Konzentrationen mit einem gehäuftem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisierungen, sowie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind (21-23). Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Palaka et al. mit 123 eingeschlossenen Studien zeigte, dass Hyperkaliämien mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und anderen klinischen Folgekomplikationen assoziiert sind, wobei

PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen oder Herzinsuffizienz besonders gefährdet sind. In einer Studie mit 6.515 PatientInnen waren das Mortalitätsrisiko und das Auftreten von tachy- oder bradykarden Herzrhythmusstörungen bei PatientInnen mit Hyperkaliämie erhöht (24). Eine weitere Übersichtsarbeit zeigte in einer Meta-Analyse von 24 Studien mit insgesamt 310.825 PatientInnen, dass von einer Hyperkaliämie betroffene PatientInnen ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für einen Herzkreislauf-bedingten Tod aufweisen (22). Eine Datenbankanalyse mit 911.698 PatientInnen, die den Zusammenhang zwischen sK-Konzentration und Mortalität untersuchte, zeigte, dass PatientInnen, die gleichzeitig an einer Herzinsuffizienz, Diabetes, Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie leiden, ein 2- bis 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (23). Das niedrigste Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für kardiovaskuläre und nierenassoziierte Ereignisse besteht in einem Bereich der sK-Konzentration zwischen 4,0 und 5,0 mmol/L (23). Werte über- oder unterhalb davon hatten vermehrt unerwünschte klinische Ereignisse zur Folge. Dieser typische Zusammenhang zwischen sK-Konzentration und kardiovaskulären bzw. renalen Ereignissen sowie Mortalität wurde in verschiedenen Studien beobachtet (25-27). Mit jedem Auftreten einer Hyperkaliämie steigt die Wahrscheinlichkeit für nachfolgende Hyperkaliämie-Ereignisse und die entsprechende Zeit bis zum nächsten Hyperkaliämie-Ereignis verringert sich (28). Daher sind das rasche Erreichen und das langfristige Aufrechterhalten einer Normokaliämie essentiell, um fortlaufende Hospitalisierungen sowie das Risiko der erhöhten Mortalität zu vermeiden (5). Auch internationale Leitlinien und Empfehlungen zeigen die Korrelation zwischen erhöhten sK-Konzentrationen und Mortalität auf; bei erhöhten sK-Konzentrationen wird empfohlen unverzüglich Maßnahmen zu ergreifen (6, 17).

DialysepatientInnen stellen eine für eine Hyperkaliämie besonders anfällige PatientInnengruppe dar (29-32). Bei dialysepflichtigen PatientInnen akkumuliert häufig überschüssiges Kalium zwischen den Dialyseeinheiten, das nicht ausreichend ausgeschieden werden kann, was in vielen Fällen zu einer prädialytischen Hyperkaliämie führt (29, 31-33). Das Risiko für Hyperkaliämien steigt hierbei mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur letzten Dialyse an und ist insbesondere zum Ende des LIDI stark erhöht (31). Zugleich korreliert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität direkt mit der sK-Konzentration (22, 31, 34) und ist ebenfalls zum Ende des LIDI am höchsten (31, 35, 36). Dieser Tatsache entsprechend sind Arrhythmien und Herzstillstände, die, wie bereits beschrieben, Komplikationen einer Hyperkaliämie sein können, mit etwa 40% die häufigsten Todesursachen bei DialysepatientInnen (37).

Hyperkaliämien sind – wie oben beschrieben – mit dem Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Da diesen schwerwiegenden Ereignissen nicht zwangsläufig anderweitige Symptome vorausgehen, stellt die sK-Konzentration den einzigen klinischen Parameter dar, an dem sich ÄrztInnen im Rahmen der Diagnosefindung, Therapieentscheidung und der Verlaufskontrolle orientieren können. Jede Hyperkaliämie ist potenziell lebensbedrohlich und somit behandlungsbedürftig. Die sK-Konzentration ist somit ein für PatientInnen relevanter Endpunkt.

sK-basierte Endpunkte wurden in allen dargestellten Studien erhoben. Sie bilden insbesondere das Ausmaß, die Geschwindigkeit der sK-Senkung sowie die Aufrechterhaltung des sK im Normbereich ab. Die genauen Operationalisierungen der sK-basierten Endpunkte pro Studie sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1 zu entnehmen.

Bei der sK-Konzentration handelt es sich um einen objektiven Laborparameter, der in allen Studien durch ein Zentrallabor gemessen wurde. Es wurde sichergestellt, dass die Analyse einheitlich stattfand und die Messwerte somit direkt vergleichbar sind (38-42). Zur Auswertung der Endpunkte wurde die im Zentrallabor gemessene sK-Konzentration verwendet. Für Entscheidungen hinsichtlich der Therapie (z. B. Dosisanpassungen oder Abbruch der Studienmedikation) wurden Messungen per i-STAT herangezogen (38-41). Bei i-STAT handelt es sich um ein tragbares Handgerät zur Blutanalyse, das anhand von 2-3 Tropfen Blut innerhalb von Minuten Ergebnisse liefert (43). Mit i-STAT ermittelte sK-Konzentrationen stehen damit unmittelbar zur Verfügung (43). Die sK-Konzentrationen, die per Zentrallabor gemessen wurden und die Kalium-Konzentrationen, die per i-STAT ermittelt wurden, sind stark miteinander korreliert, die per Zentrallabor bestimmten Konzentrationen liegen in der Regel geringfügig höher (44).

In der DIALIZE-Studie wurden fehlende sK-Konzentrationen für die primäre Analyse nicht imputiert (41), in der ENERGIZE-, der D9482C00002- sowie der ZS-003-Studie wurden fehlende sK-Konzentrationen durch per i-STAT-gemessene Kaliumwerte ersetzt. Um dem weiter oben beschriebenen systematischen Unterschied zwischen sK-Konzentrationen, die im Zentrallabor gemessen wurden, und i-STAT-Konzentrationen zu berücksichtigen, wurde hierbei jeweils der durchschnittliche Unterschied zwischen Zentrallabor-gemessenen sK-Konzentrationen und i-STAT-Konzentrationen addiert (38-40). Fehlten in der ENERGIZE-Studie sK- und i-STAT-Konzentration, wurden die Daten mit der letzten vorhandenen Beobachtung (bis zu vier Stunden rückwirkend) ersetzt; fehlten beide Konzentrationen zu Studienbeginn, wurde die Konzentration zum Zeitpunkt des Screenings verwendet (45). In der Studie ZS-002 wurden fehlende oder abnormale vom Zentrallabor gemessene sK-Konzentrationen durch sK-Konzentrationen aus lokalen Laboren ersetzt, falls diese verfügbar waren. Waren lediglich lokal mit i-STAT gemessene Plasma-Kalium-Konzentrationen verfügbar, wurden diese um den Faktor 1,10 adjustiert, um den systematischen Unterschied zwischen Serum- und Plasma-Kalium-Konzentrationen adäquat zu berücksichtigen. Bei PatientInnen, die insulinabhängig waren, wurden sK-Konzentrationen nicht ersetzt, da Insulin zu starken Veränderungen der sK-Konzentration führen kann (42).

Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie aufgrund von Hyperkaliämie

Ziel der Behandlung von Hyperkaliämien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist das Erreichen und die anschließende Aufrechterhaltung einer Normokaliämie. Dadurch sollte die Notwendigkeit für weitere Interventionen reduziert werden. Endpunkte zur Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie aufgrund von Hyperkaliämie wurden in der DIALIZE- und in der ENERGIZE-Studie erhoben.

Jede Hyperkaliämie ist potenziell lebensbedrohlich und kann unbehandelt zu letalen kardiovaskulären Ereignissen wie beispielsweise Arrhythmien führen (5, 6). Bei einer Hyperkaliämie besteht also dringender Behandlungsbedarf unter Einsatz unterschiedlicher Therapieoptionen (6, 17, 46-49). Der Einsatz einer zusätzlichen Therapie bedeutet eine Eskalation der Behandlung, die aufgrund einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation der PatientInnen erforderlich ist. Die Wahl der Therapie in den vorliegenden Studien zu SZC erfolgte entsprechend lokalen Vorgaben und spiegelt damit den Behandlungsalltag wider.

Der Endpunkt Notwendigkeit einer dringenden Intervention der Studie DIALIZE wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, die eine dringende Intervention zur Reduktion des sK-Spiegels gemäß lokalen Vorgaben benötigten. Eine dringende Intervention ist definiert als therapeutische Intervention, die gemäß lokalen Behandlungspraktiken klinisch notwendig ist, um sK-Konzentrationen ab 6 mmol/L zu reduzieren. Geeignete Interventionen beinhalten (a) medikamentöse Interventionen (Insulin+Glucose, Betasympathomimetika, Kaliumbinder [SPS, CPS] oder Natriumhydrogencarbonat), (b) eine zusätzliche Dialyse oder andere Nierenersatztherapie nach lokaler Praxis mit dem Ziel der Kontrolle der Hyperkaliämie. Zusätzlich wurde jegliche ärztliche Anordnung einer Reduktion der Dialysat-Kalium-Konzentration mit dem Ziel der Kontrolle einer schweren Hyperkaliämie ebenfalls als Rescue-Therapie betrachtet. Der Endpunkt ist anhand des sK-Spiegels objektiv messbar und die jeweils angewandte „dringende Intervention“ war von den PrüferInnen entsprechend zu dokumentieren. Die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Der Endpunkt zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie der Studie ENERGIZE wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung (bzw. zwischen Stunde 4 bis 24) eine der folgenden kaliumsenkenden Therapien erhielten: eine zweite Insulin+Glucose Anwendung, Beta-Agonisten, Diuretika, Dialyse, Natriumhydrogencarbonat oder einen Kaliumbinder. Die Art und die Dosis der angewandten Therapien war von den PrüferInnen mit Datum und Uhrzeit zu dokumentieren. Die Therapie konnte im Zeitraum bis 4 Stunden nach der Gabe von SZC bzw. Placebo beispielsweise gegeben werden, wenn (a) der Kaliumwert (gemäß i-STAT) zu jeglichem Zeitpunkt >1 Stunde nach Verabreichung von Insulin höher war als zu Studienbeginn, (b) der Kaliumwert (gemäß i-STAT) zu jeglichem Zeitpunkt >1 Stunde nach Verabreichung von Insulin über 6,5 mmol/L lag, (c) Hyperkaliämie-bedingte EKG-Veränderungen auftraten oder sich verschlechterten. Die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Durch beide oben genannten Endpunkte wird die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie bzw. die Änderung einer bestehenden Therapie ermittelt und spiegelt dadurch die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wider. Die Notwendigkeit einer (Rescue-)Therapie aufgrund einer weiter bestehenden/wieder auftretenden Hyperkaliämie bedeutet eine unmittelbare Verschlechterung der Erkrankung und gilt damit als für PatientInnen relevanter Endpunkt.

Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration

Bei PatientInnen mit Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) stellt die Dialyse den globalen Versorgungsstandard dar. In Deutschland erhalten über 90% der dialysepflichtigen PatientInnen eine Hämodialyse (50). Die Hämodialyse wird dabei im Mittel an drei Tagen pro Woche durchgeführt (51). Um das Risiko von Hyperkaliämien an dialysefreien Tagen zu minimieren, können in Abhängigkeit von der sK-Konzentration unmittelbar vor der Durchführung einer Dialyse verschiedene Anpassungen der Dialyse durchgeführt werden. Ist die sK-Konzentration vor der Dialyse beispielsweise bereits in einem hyperkaliämischen Bereich, so kann das Dialysat-Kalium reduziert oder die Dauer der Dialyse verlängert werden (17, 49). Sehr niedrige Kaliumwerte im Dialysat sind jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (7). Aus diesem Grund sind sK-Konzentrationen im normokaliämischen Bereich unmittelbar vor der Durchführung einer Dialyse, bei denen die Nutzung eines niedrigen Dialysat-Kaliums nicht erforderlich ist, von hoher klinischer Bedeutung für die betroffenen PatientInnen. Auch ist ein größerer Gradient zwischen der Serumkalium-Konzentration vor der Dialyse und dem Dialysat-Kalium mit einem signifikant erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalte und Einlieferungen in die Notaufnahme assoziiert (52). Eine geringere intradialytische Kaliumverschiebung durch die Erhöhung des Dialysat-Kaliums kann daher zur Sicherheit der PatientInnen beitragen. Der Endpunkt Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration spiegelt diesen für PatientInnen relevanten Nutzen wider.

Der Endpunkt Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration der Studie DIALIZE wurde definiert als Anteil der PatientInnen, dessen Dialysat-Kalium-Konzentration zum Ende der Studie gegenüber Studienbeginn erhöht werden konnte. Eine Änderung der Dialysat-Kalium-Konzentration konnte basierend auf der sK-Konzentration vor der Dialyse nach Messung mit i-STAT vorgenommen werden.

PatientInnen wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie zum Screening eine Dialysat-Kalium-Konzentration ≤ 3 mmol/L verordnet bekommen hatten. Um eine Vergleichbarkeit der Dialysebehandlungen zu gewährleisten, sollten die Behandlungstage und -häufigkeiten (z. B. dreimal pro Woche: Montag-Mittwoch-Freitag oder Dienstag-Donnerstag-Samstag), Dialysatorgröße und -typ, der Blutfluss von ≥ 200 mL/min sowie die Dialysat-Natriumhydrogencarbonat-Konzentration konstant gehalten werden. Die Dialysat-Kalium-Konzentration konnte dem Protokoll entsprechend angepasst werden: Bei einem sK < 4 mmol/L vor der Dialyse konnte eine Anpassung in Übereinstimmung mit den lokalen Praxisstandards vorgenommen werden bzw. sollte bei Zentren, die als Praxisstandard eine Anpassung der Dialysat-Kalium-Konzentration vorsehen, die Dialysat-Kalium-Konzentration um 0,5 oder 1 mmol/L erhöht werden. Die Dialyseverschreibung (Dauer der Dialyse, Dialysatfluss, Kalium-Konzentration im Dialysat, verordnete Ultrafiltration und Blutfluss) und die Dialyseeffektivität (Kt/V [Single-Pool-Modell] und/oder Harnstoff-Reduktionsverhältnis) wurden regelmäßig erfasst.

Die Entscheidung zur Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration wurde in Abhängigkeit der sK-Konzentration nach i-STAT vor der Dialyse getroffen und die Anpassung erfolgte den

Protokollvorgaben entsprechend. Die Validität dieses Endpunkts wird damit als gegeben erachtet.

Sicherheit

Die genaue Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte pro Studie ist dem Abschnitt 4.3.1.3.1 zu entnehmen.

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice; ICH E6) erhoben (53).

Alle von PatientInnen berichteten unerwünschten Ereignisse wurden erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als für PatientInnen relevanter Endpunkt anzusehen (54).

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten für PatientInnen relevanten Endpunkte werden entsprechend der in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Operationalisierung dargestellt und vergleichend beschrieben.

Für zeitabhängige Zielvariablen werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Zielereignisses dargestellt. Als Effektschätzer werden HR aus adjustierten Cox-Regressionen herangezogen. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inklusive Berechnung des HR für zeitabhängige Zielvariablen die primäre präspezifizierte Analysemethode darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

Für stetige Zielvariablen werden die in den Studienberichten und Zusatzauswertungen dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit SE oder SD und die entsprechenden MWD mittels eines MMRM berechnet. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird dessen klinische Relevanz beurteilt. Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responderanalysen vorliegen, wird die SMD (Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Als Irrelevanzschwelle wird gemäß IQWiG-Methodik ein Wert von 0,2 verwendet (54).

Für dichotome Zielvariablen werden das RR, das OR und die RD inklusive Angabe von 95%-KI berichtet. Endpunkte zur Wirksamkeit werden mittels logistischer Regression analysiert.

Effektmaße zu Sicherheit werden anhand der CMH-Methode ermittelt und die KI der Effektmaße werden mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen orientieren sich methodisch an den Allgemeinen Methoden des IQWiG (54). Entsprechend werden alle p-Werte $<0,05$ (sowie alle 95%-KI, welche die Intervallgrenzen 1 bzw. 0 nicht einschließen) als statistisch signifikant eingestuft und es werden keine Adjustierungen für die Anzahl der statistischen Tests durchgeführt. Entsprechend sind die dargestellten p-Werte nicht für multiples Testen adjustiert (54).

Die Darstellung der Studien erfolgt nach verschiedenen Therapiesituationen: dialysepflichtige PatientInnen, Korrekturphase und Erhaltungsphase (siehe Tabelle 4-10). Je nach Situation und Grunderkrankung der PatientInnen können unterschiedliche Behandlungen erforderlich sein (siehe hierzu auch Modul 3 A).

Tabelle 4-10: Darstellung der Studien nach Therapiesituationen

Therapiesituation	Studien
Dialysepflichtige PatientInnen	DIALIZE
Korrekturphase	ZS-002 D9482C00002 ZS-003 ENERGIZE
Erhaltungsphase	- ^a
a: Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien für einen Vergleich mit der zVT für die Erhaltungsphase mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.	

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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^{7,5} 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. 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.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage untersuchen, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft und die Präzision der Effektschätzer gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen in der Therapiesituation der Korrekturphase die Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 vor. Den Studien liegt hinsichtlich Studiendesign

⁵ 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.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

sowie Ein- und Ausschlusskriterien ein vergleichbares Protokoll zugrunde. Zudem sind die Studienpopulationen hinsichtlich der Baseline-Charakteristika hinreichend vergleichbar, sodass eine quantitative Zusammenfassung der Studien mittels Meta-Analyse sinnvoll ist. Für die Korrekturphase wurde zusätzlich die Studie ENERGIZE identifiziert. Aufgrund eines anderen Studiendesigns und der abweichenden Ein- und Ausschlusskriterien (u. a. höhere sK-Konzentrationen zu Baseline) kann diese Studie jedoch nicht mit den anderen Studien der Korrekturphase in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Entsprechend der Empfehlung des IQWiG zur Methodik der Evidenzsynthese in Situationen, in denen nur wenige Studien vorliegen (54), wurde für die Studien ein gemeinsamer Effekt angenommen und für die Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten jeweils ein Modell mit festen Effekten verwendet. Meta-Analysen mit festen Effekten wurden auf der Basis individueller PatientInnen Daten durchgeführt, indem bei den statistischen Analysen jeweils die Studie als Faktor in die statistischen Modelle aufgenommen wurde.

Zur Untersuchung der Heterogenität der Behandlungseffekte wurden im Rahmen der Individual patient data-Meta-Analyse (IPD-Meta-Analyse) Interaktionstests (Interaktionsterm: Behandlung×Studie) durchgeführt. Bei stetigen Zielvariablen wurde ein Interaktionstest auf Basis aller Werte über den gesamten Studienverlauf berechnet, bei dichotomen Zielvariablen wurde der Interaktionstest hingegen auf Basis der Daten des jeweiligen Zeitpunkts berechnet. Die p-Werte der entsprechenden Tests werden im Dossier berichtet. Wegen der vergleichbaren Studienprotokolle der Studien wurden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet, auch wenn der Interaktionstest einen p-Wert unter 0,05 lieferte. Die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde in diesem Fall kritisch diskutiert.

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 dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen, zum anderen

können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen.

In der Studie ENERGIZE wurde der primäre Endpunkt 4 Stunden nach Studienbeginn analysiert. Für Endpunkte, die bis Studienende analysiert worden sind, wurden PatientInnen, die nach 4 Stunden keine weitere Messung aufwiesen, wie präspezifiziert, von der Studie ausgeschlossen. Als Sensitivitätsanalyse werden für die relevanten Endpunkte PatientInnen ohne vorliegenden Wert als Non-Responder gewertet, um die Robustheit der Effekte zu überprüfen.

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 4.3.1.3.2).

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.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgt nicht. Auch wurden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten PatientInnen bzw. Ereignisse durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$, so erfolgt die Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Effektschätzer in Anhang 4-G. Ist der p-Wert $< 0,05$, so werden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse der Subgruppen auch einzeln im Folgenden berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich ihrer Bedeutung für das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation werden die Ergebnisse der in den Studien berichteten für PatientInnen relevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben.

Für die vorliegenden RCT werden für alle Endpunkte studienabhängige Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt:

Tabelle 4-11: Betrachtete Subgruppenmerkmale

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Studien
Alter	<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	DIALIZE ENERGIZE ZS-002 D9482C00002 ZS-003
Geschlecht	männlich vs. weiblich	DIALIZE ENERGIZE ZS-002 D9482C00002 ZS-003
Land	USA vs. Großbritannien vs. Japan vs. Russland	DIALIZE

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Studien
Region	USA vs. Nicht-USA Japan vs. Nicht-Japan (DIALIZE)	DIALIZE ENERGIZE D9482C00002 ZS-003
sK-Spiegel	≤5,3 mmol/L vs. 5,4-5,5 mmol/L vs. >5,5 mmol	ENERGIZE ZS-002 D9482C00002 ZS-003
Chronische Niereninsuffizienz	ja vs. nein	ZS-002 D9482C00002 ZS-003
Herzinsuffizienz	ja vs. nein	ZS-002 D9482C00002 ZS-003
Diabetes mellitus	ja vs. nein	ZS-002 D9482C00002 ZS-003
RAASi-Medikation	ja vs. nein	ZS-002 D9482C00002 ZS-003
eGFR	<15 mL/min/1,73 m ² vs. 15-29 mL/min/1,73 m ² vs. 30-59 mL/min/1,73 m ² vs. ≥60 mL/min/1,73 m ²	ZS-002 D9482C00002 ZS-003
eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; sK: Serumkalium		

Aufgrund der geringen PatientInnenzahlen (in der Regel <10 PatientInnen pro Zentrum) werden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern wird aufgrund der zu geringen PatientInnenanzahl in manchen Ländern durch eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region ersetzt.

Für Endpunkte, bei denen Analysen zu mehr als einem Zeitpunkt vorliegen, werden Subgruppenanalysen nur für den zuletzt verfügbaren Zeitpunkt dargestellt.

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

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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.*
- *Genauere 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.*
- *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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-12: 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
D9485C00001 (DIALIZE China)	nein	ja	laufend	8 Wochen (4 Wochen Dosis-Einstellung, 4 Wochen stabile Dosis)	5-15 g SZC 1x täglich an Tagen ohne Dialyse Placebo
ZS-004 (HARMONIZE)	ja	nein ^a	abgeschlossen	<i>Korrekturphase</i> 48 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 28 Tage	<i>Korrekturphase</i> 10 g SZC 3x täglich <i>Erhaltungsphase</i> 5 g SZC 1x täglich 10 g SZC 1x täglich 15 g SZC 1x täglich Placebo
D9480C00001 (HARMONIZE Asia)	nein	ja	laufend (noch keine Rekrutierung)	<i>Korrekturphase</i> 48 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 28 Tage	<i>Korrekturphase</i> 10 g SZC 3x täglich <i>Erhaltungsphase</i> 5 g SZC 1x täglich 10 g SZC 1x täglich Placebo
ZS-002	ja	nein ^a	abgeschlossen	48 Stunden	0,3 g SZC 3x täglich 3 g SZC 3x täglich 10 g SZC 3x täglich Placebo
D9480C00006 (DIALIZE)	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen (4 Wochen Dosis-Einstellung, 4 Wochen stabile Dosis)	5-15 g SZC 1x täglich an Tagen ohne Dialyse Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ZS-003	ja	nein ^a	abgeschlossen	<i>Korrekturphase</i> 48 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 12 Tage	<i>Korrekturphase</i> 1,25 g SZC 3x täglich 2,5 g SZC 3x täglich 5 g SZC 3x täglich 10 g SZC 3x täglich Placebo <i>Erhaltungsphase</i> 1,25 g SZC 1x täglich 2,5 g SZC 1x täglich 5 g SZC 1x täglich 10 g SZC 1x täglich Placebo
D9480C00005 (ENERGIZE)	nein	ja	abgeschlossen	10 Stunden	3x 10 g SZC+Insulin+ Glucose Placebo+Insulin+ Glucose
D9480C00002 (HARMONIZE GL)	nein	ja	abgeschlossen	<i>Korrekturphase</i> 48 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 28 Tage	<i>Korrekturphase</i> 10 g SZC 3x täglich <i>Erhaltungsphase</i> 5 g SZC 1x täglich 10 g SZC 1x täglich Placebo
D9482C00002	nein	ja	abgeschlossen	48 Stunden	5 g SZC 3x täglich 10 g SZC 3x täglich Placebo
2019-000595-42 (ZIRCUS)	nein	nein ^b	laufend (Rekrutierung)	<i>Korrekturphase</i> 48 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 12 Wochen	<i>Korrekturphase</i> sK >5,0 mmol/L vor Randomisierung: 10 g SZC 3x täglich sK ≤5,0 mmol/L vor Randomisierung: 5 g SZC 1x täglich Placebo <i>Erhaltungsphase</i> 5 g SZC 1x täglich Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D9484C00001 (PRIORITIZE HF)	nein	ja	frühzeitig beendet ^c	~3 Monate <i>Korrekturphase</i> 48 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 11 Wochen	<i>Korrekturphase</i> 10 g SZC 3x täglich Placebo <i>Erhaltungsphase</i> 5 g SZC jeden zweiten Tag bis 15 g SZC 1x täglich Placebo
NEUTRALIZE	nein	ja	laufend (noch keine Rekrutierung)	<i>Korrekturphase</i> 24-72 Stunden <i>Erhaltungsphase</i> 26-27 Tage	<i>Korrekturphase</i> 10 g SZC 3x täglich <i>Erhaltungsphase</i> 5 g SZC jeden zweiten Tag bis 15 g SZC 1x täglich Placebo
DIALIZE Outcomes	nein	ja	laufend (noch keine Rekrutierung)	Derzeit geplant: 25 Monate	5-15 g SZC 1x täglich, an Tagen ohne Dialyse Placebo
<p>a: Sponsor dieser Studien war ZS Pharma, der die Verwertungsrechte für SZC an AstraZeneca, den pharmazeutischen Unternehmer dieses Dossiers, abgetreten hat.</p> <p>b: AstraZeneca ist Kollaborationspartner.</p> <p>c: Die Studie wurde aufgrund der COVID-19-Pandemie vorzeitig gestoppt.</p> <p>SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Der Studienstatus ist zum 24. März 2021 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Dialysepflichtige PatientInnen**

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D9485C00001 (DIALIZE China)	Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor.
ZS-004 (HARMONIZE)	Falsche PatientInnenpopulation
D9480C00001 (HARMONIZE Asia)	Falsche PatientInnenpopulation
ZS-002	Falsche PatientInnenpopulation
ZS-003	Falsche PatientInnenpopulation
D9480C00005 (ENERGIZE)	Falsche Intervention
D9480C00002 (HARMONIZE Global)	Falsche PatientInnenpopulation
D9482C00002	Falsche PatientInnenpopulation
2019-000595-42 (ZIRCUS)	Falsche PatientInnenpopulation
D9484C00001 (PRIORITIZE HF)	Falsche PatientInnenpopulation
NEUTRALIZE	Falsche PatientInnenpopulation
DIALIZE Outcomes	Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Korrekturphase**

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D9485C00001 (DIALIZE China)	Falsche Intervention
ZS-004 (HARMONIZE)	Keine RCT (Korrekturphase nicht randomisiert)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D9480C00001 (HARMONIZE Asia)	Keine RCT (Korrekturphase nicht randomisiert)
D9480C00006 (DIALIZE)	Falsche Intervention
D9480C00002 (HARMONIZE Global)	Keine RCT (Korrekturphase nicht randomisiert)
2019-000595-42 (ZIRCUS)	Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor.
D9484C00001 (PRIORITIZE HF)	Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor. Für die Therapiesituation der Korrekturphase wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.
NEUTRALIZE	Keine RCT (Korrekturphase nicht randomisiert)
DIALIZE Outcomes	Falsche Intervention
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Erhaltungsphase**

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D9485C00001 (DIALIZE China)	Falsche Intervention, Studiendauer zu kurz
D9480C00001 (HARMONIZE Asia)	Studiendauer zu kurz
ZS-003	Studiendauer zu kurz
ZS-004 (HARMONIZE)	Studiendauer zu kurz
D9480C00002 (HARMONIZE Global)	Studiendauer zu kurz
ZS-002	Studiendauer zu kurz
D9480C00006 (DIALIZE)	Falsche Intervention
D9480C00005 (ENERGIZE)	Falsche Intervention, Studiendauer zu kurz

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D9482C00002	Studiendauer zu kurz
2019-000595-42 (ZIRCUS)	Studiendauer zu kurz
D9484C00001 (PRIORITIZE HF)	Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor.
NEUTRALIZE	Studiendauer zu kurz
DIALIZE Outcomes	Falsche Intervention
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

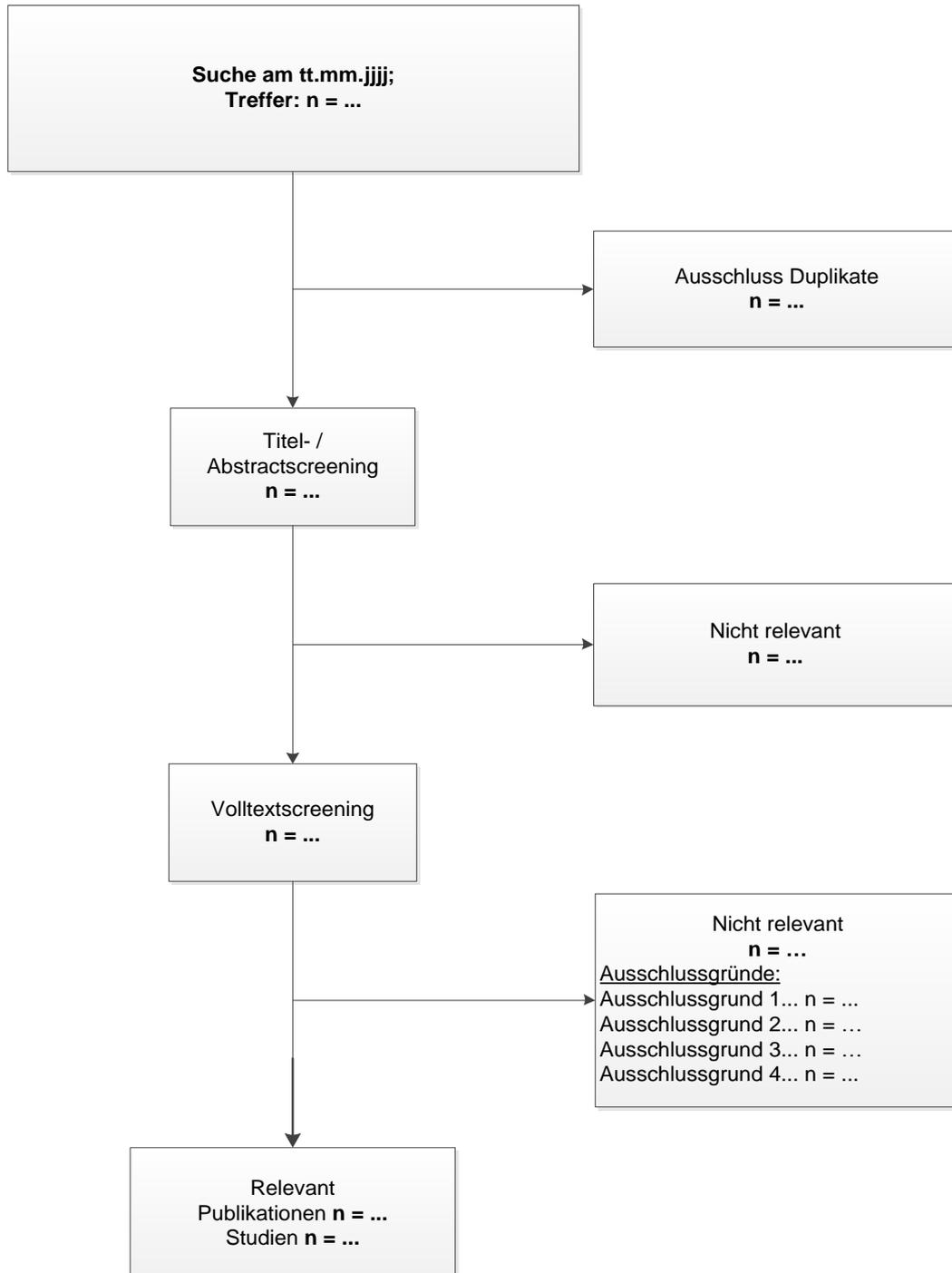


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

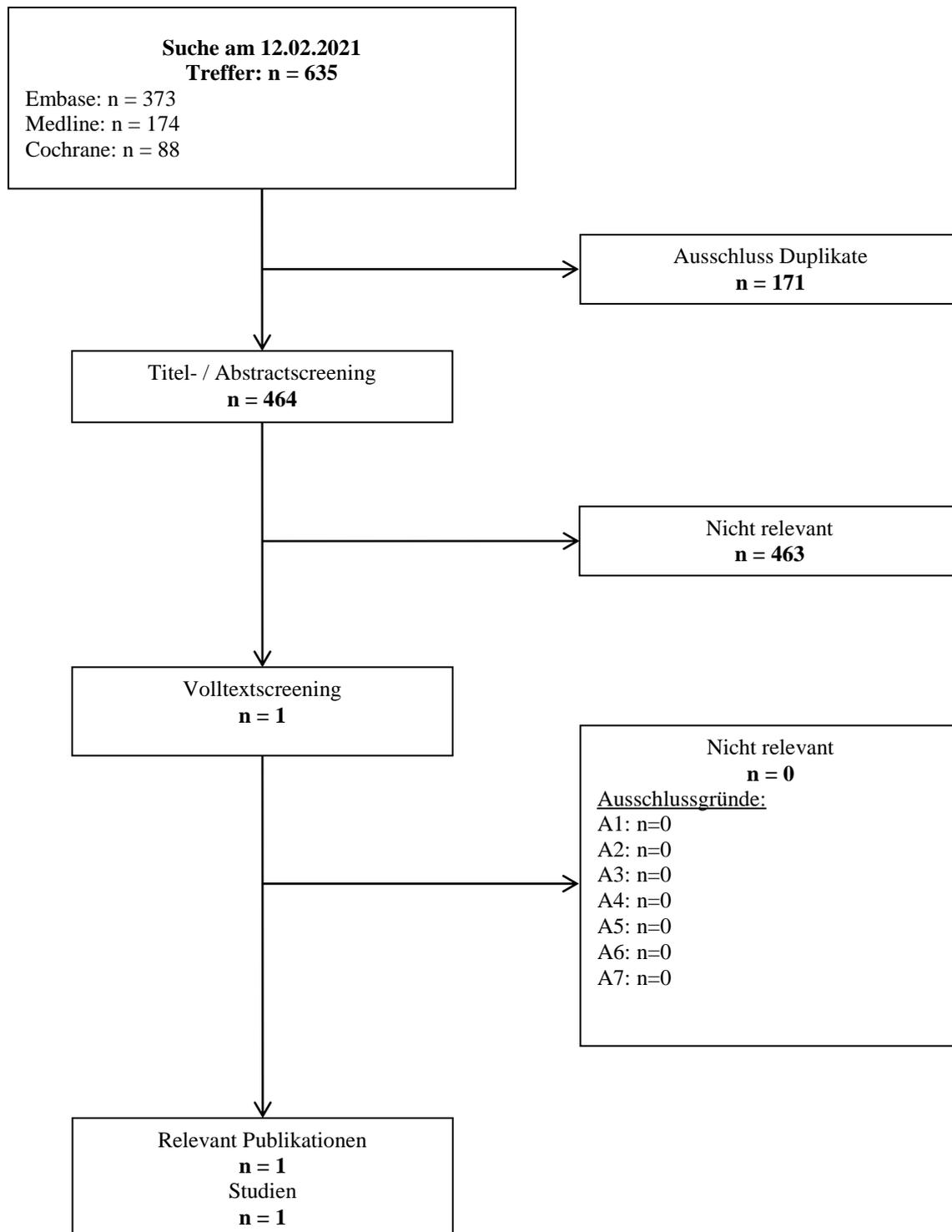
Dialysepflichtige PatientInnen

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel SZC am 12. Februar 2021 ergab insgesamt 635 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 171 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 464 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 463 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet (Abbildung 2). Es wurde eine Publikation für eine relevante Studie in der Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen identifiziert, in der PatientInnen mit SZC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden: die Studie D9480C00006 (DIALIZE) (55).

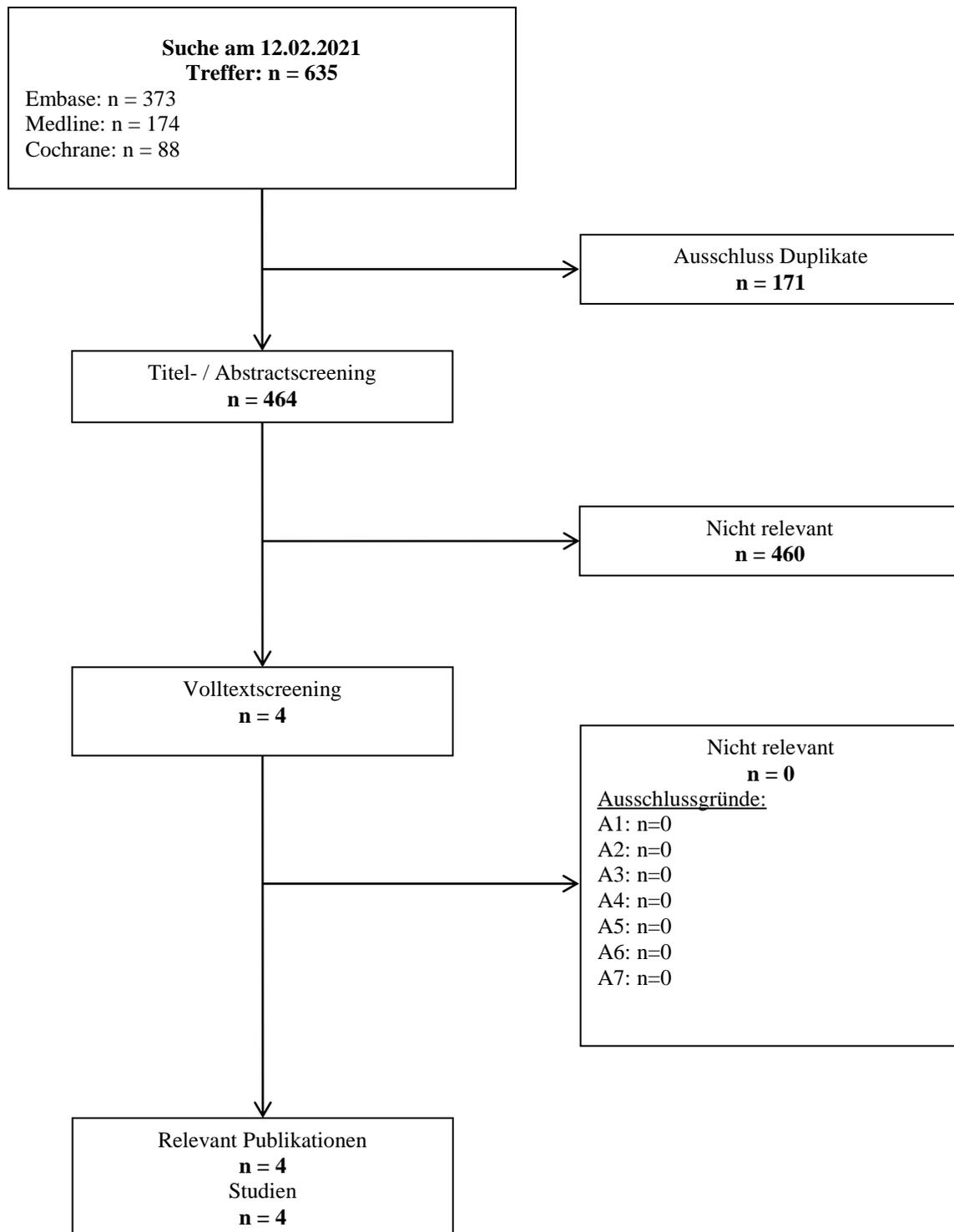
Korrekturphase

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Korrekturphase

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel SZC am 12. Februar 2021 ergab insgesamt 635 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 171 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 464 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 460 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet (Abbildung 3). Es wurden vier Publikationen für vier relevante Studien in der Therapiesituation der Korrekturphase identifiziert, in der PatientInnen mit SZC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden: Studie ZS-002 (56), Studie D9482C00002 (57), Studie ZS-003 (58) und Studie D9480C00005 (ENERGIZE) (59). Mit der Studie ENERGIZE liegt ein direkter Vergleich zwischen SZC+Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose) und der zVT „eine für PatientInnen individuelle Therapie nach Maßgabe der ÄrztInnen“ vor. Im Vergleich zu den zuvor genannten Studien, waren in ENERGIZE PatientInnen mit einer höheren sK-Konzentration zu Studienbeginn eingeschlossen.

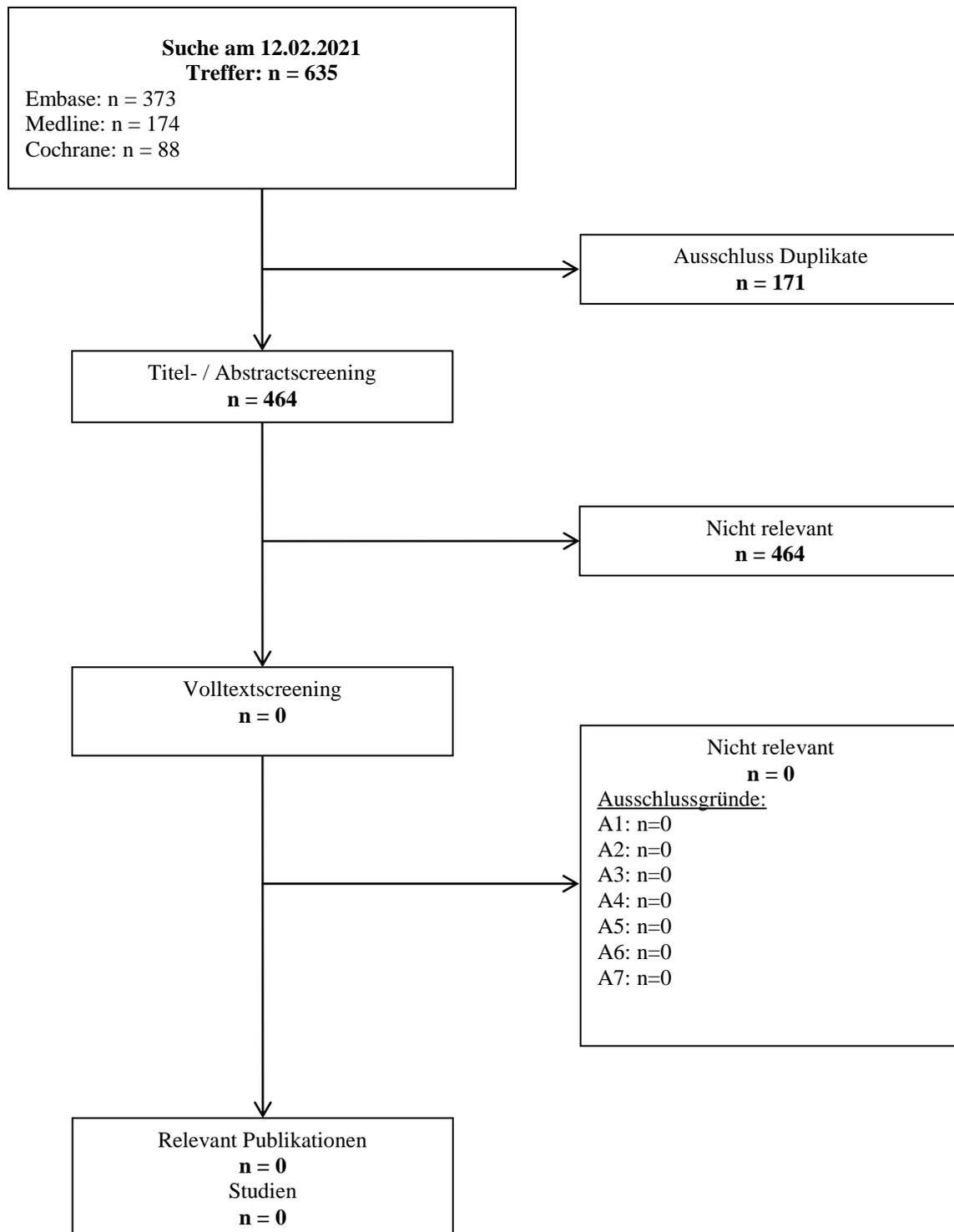
Erhaltungsphase

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel SZC am 12. Februar 2021 ergab insgesamt 635 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 171 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 464 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 464 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die Therapiesituation der Erhaltungsphase wurden keine relevanten Studien (RCT) identifiziert, die eine Dauer von 24 Wochen aufweisen.

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 4-12) 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 4-16: 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)
Dialysepflichtige PatientInnen				
D9480C00006 (DIALIZE)	ClinicalTrials.gov NCT03303521 (60) ICTRP JPRN-JapicCTI-183852 (61) EU-CTR 2017-003029-14 (62)	ja	ja	abgeschlossen

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)
Korrekturphase				
ZS-002	ClinicalTrials.gov NCT01493024 (63) ICTRP NCT01493024 (64)	ja	ja	abgeschlossen
D9482C00002 (ZS-002 Japan)	ClinicalTrials.gov NCT03127644 (65) ICTRP NCT03127644 (66) JPRN-JapicCTI-173581 (67)	ja	ja	abgeschlossen
ZS-003	ClinicalTrials.gov NCT01737697 (68) ICTRP NCT01737697 (69)	ja	ja	abgeschlossen
D9480C00005 (ENERGIZE) ^b	ClinicalTrials.gov NCT03337477 (70) ICTRP NCT03337477 (71) EU-CTR 2017-003955-50 (72)	ja	ja	abgeschlossen
Erhaltungsphase				
-	-	-	-	-
<p>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.</p> <p>b: In Studie D9480C00005 (ENERGIZE) wurden PatientInnen mit höheren sK-Spiegeln zu Studienbeginn eingeschlossen.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 01. Februar 2021.

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 4-12) 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 4-17: 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)
Dialysepflichtige PatientInnen				
-				
Korrekturphase				
-				
Erhaltungsphase				
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 16. Februar 2021.

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 4-18: 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])
Dialysepflichtige PatientInnen						
D9480C00006 (DIALIZE)	ja	ja	nein	ja (41)	ja (60-62)	ja (55)
Korrekturphase						
ZS-002	ja	nein ^e	ja	ja (42)	ja (63, 64)	ja (56)
D9482C00002 (ZS-002 Japan)	nein	ja	nein	ja (39)	ja (65-67)	ja (57)
ZS-003	ja	nein ^e	ja	ja (40)	ja (68, 69)	ja (58)
D9480C00005 (ENERGIZE) ^f	nein	ja	nein	ja (38)	ja (70-72)	ja (59)

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])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Erhaltungsphase^e						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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> <p>e: AstraZeneca ist Kollaborationspartner</p> <p>f: In Studie D9480C00005 (ENERGIZE) wurden PatientInnen mit mit höheren sK-Spiegeln zu Studienbeginn eingeschlossen.</p> <p>g: Für die Therapiesituation der Erhaltungsphase wurden keine relevanten Studien (RCT) identifiziert, die eine Dauer von 24 Wochen aufweisen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium</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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DIALIZE	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- kontrollierte, Phase III-Studie Zuteilungs- verhältnis: 1:1	Erwachsene PatientInnen mit ESRD, die 3x pro Woche eine Hämodialyse erhalten	SZC n=97 Placebo: n=99	Dauer: 8 Wochen (4 Wochen Dosis- einstellung+ 4 Wochen stabile Dosis) Nachbeobachtung: 2 Wochen	Japan, Russland, Großbritannien, USA 14.12.2017- 07.11.2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der PatientInnen mit kontrolliertem sK-Spiegel <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil der PatientInnen, die eine dringende Intervention benötigen Unerwünschte Ereignisse, Änderungen in Laborparametern, körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, EKG
ZS-002	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- kontrollierte, Phase II-Studie Zuteilungs- verhältnis: 2:4:4:5	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie und chronischer Nierenerkrankung mit moderater Nierenfunktions- störung	SZC 0,3 g n=12 SZC 3 g n=24 SZC 10 g n=24 Placebo: n=30	Dauer: 48 Stunden ^a Nachbeobachtung: 7 Tage	USA 28.11.2011- 22.05.2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach den ersten 48 Stunden zwischen SZC und Placebo <u>Weitere sK-Endpunkte:</u> - Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden der Studienbehandlung - Zeit bis zum Abfall des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels - Anteil der PatientInnen mit Normalisierung des sK-Spiegels nach 24, 48, 72 und 96 Stunden nach Start der Behandlung und zu Studienende
D9482C00002	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase II/III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	SZC 5 g n=34 SZC 10 g n=36 Placebo: n=33	Dauer: 48 Stunden Nachbeobachtung: 7 Tage	Japan 14.06.2017- 23.02.2018	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK--Spiegels nach 48 Stunden</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der PatientInnen mit Normokaliämie nach 48 Stunden - Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach den ersten 24 Stunden - Anteil von PatientInnen mit Normokaliämie zu allen vorgegebenen Zeitpunkten - Mittlere absolute und prozentuale Veränderung des sK-Spiegels

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels - Zeit bis zum Abfall des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L
ZS-003	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1:1	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	SZC 1,25 g n=154 SZC 2,5 g n=141 SZC 5 g n=158 SZC 10 g n=143 Placebo: n=158	Dauer: 2-14 Tage Nachbeobachtung: 7 Tage	Australien, Südafrika, USA 25.11.2012-29.10.2013	<u>Primärer Endpunkt (Korrekturphase):</u> Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden <u>Primärer Endpunkt (Erhaltungsphase):</u> Kumulative Anzahl von Tagen mit einem sK-Spiegel im Normbereich während der 12 Tage der Erhaltungsphase <u>Weitere sK-Endpunkte (Korrekturphase):</u> <ul style="list-style-type: none"> - Exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels - Veränderung des sK-Spiegels - Zeit bis zum Abfall des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L - Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p><u>Weitere sK-Endpunkte (Erhaltungsphase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels - Zeit bis zum Wiederanstieg des sK-Spiegels - Gesamtanzahl an Tagen mit sK-Spiegel im Normbereich - Anteil der PatientInnen mit Normalisierung des sK-Spiegels zu Studienende - Veränderung des sK-Spiegels - Zeit bis zum Anstieg des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L
ENERGIZE	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase II-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1	Erwachsene PatientInnen mit einem sK-Spiegel $\geq 5,8$ mmol/L	SZC 10 g n=33 Placebo: n=37	Dauer: 24 Stunden Nachbeobachtung: 7 Tage	Dänemark, Italien, Russland, USA 13.02.2018- 21.12.2018	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Mittlere absolute Veränderung des sK-Spiegels von Studienbeginn bis 4 Stunden nach Start der Dosierung mit SZC/Placebo</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der PatientInnen mit sK-Spiegel $< 6,0$ mmol/L nach 1 Stunde und 2 Stunden; mit sK-Spiegel $< 5,0$ mmol/L nach

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						4 Stunden und keiner weiteren Medikation für Hyperkaliämie in den ersten 4 Stunden der Behandlung - Mittlere absolute Veränderung des sK-Spiegels von Studienbeginn bis 1 und 2 Stunden nach Start der Dosierung - Anteil der PatientInnen, die eine Normkaliämie erreichen (sK-Spiegel 3,5-5,0 mmol/L) - Anteil der PatientInnen, die einen sK-Spiegel <5,5 mmol/L nach 1, 2 und 4 Stunden erreichen - Anteil der PatientInnen, die einen sK-Spiegel <6,0 mmol/L nach 1, 2 und 4 Stunden erreichen - Anteil der PatientInnen, die aufgrund einer Hyperkaliämie eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhalten
a: Die Behandlung wurde um bis zu weitere 48 Stunden verlängert für PatientInnen, die in den ersten 48 Stunden keine Normkaliämie erreichten. EKG: Elektrokardiogramm; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen für die bewertungsrelevanten Behandlungsarme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
DIALIZE	Initialdosis: 5 g einmal täglich an Tagen ohne Dialyse, Anpassung in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g, oral	Einmal täglich an Tagen ohne Dialyse, oral	Einwöchige Screening-Periode zur Erfassung von sK-Proben für die Prädialyse Die Dosis der Studienmedikation konnte in der 4-wöchigen Einstellungsphase wöchentlich um 5 g gesenkt werden (falls sK-Spiegel <4 mmol/L) bzw. um 5 g erhöht werden (falls sK-Spiegel >5 mmol/L). Die Maximaldosis lag bei 15 g einmal täglich an dialysefreien Tagen.
ZS-002	10 g dreimal täglich, oral	Dreimal täglich, oral	Die Behandlung wurde um bis zu weitere 48 Stunden verlängert für PatientInnen, die in den ersten 48 Stunden keine Normkaliämie erreichten. Wenn PatientInnen einen sK-Spiegel >6,5 oder <3,5 mmol/L erreichten oder eine signifikante Herzrhythmusstörung entwickelten, sollten die PatientInnen eine angemessene medizinische Behandlung erhalten und vom Studienmedikament abgesetzt werden.
D9482C00002	10 g dreimal täglich, oral	Dreimal täglich, oral	Wenn PatientInnen einen sK-Spiegel >6,5 oder <3,0 mmol/L erreichten, wurden diese aus der Studie ausgeschlossen. Falls PatientInnen einen sK-Spiegel zwischen 3,0-3,4 mmol/L erreichten, wurden die PatientInnen angewiesen für den Rest des Tages die Studienmedikation auszusetzen und erst am nächsten Tag wieder einzunehmen.

Studie	SZC	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ZS-003	10 g dreimal täglich in den ersten 48 Stunden, oral	Dreimal täglich in den ersten 48 Stunden, oral	Wenn PatientInnen sK-Spiegel >7,0 oder <3,0 mmol/L erreichten oder eine signifikante Herzrhythmusstörung entwickelten, sollten die PatientInnen eine angemessene medizinische Behandlung erhalten und vom Studienmedikament abgesetzt werden.
ENERGIZE	10 g bis zu dreimal innerhalb von 10 Stunden, oral	Bis zu dreimal innerhalb von 10 Stunden, oral	Alle randomisierten PatientInnen wurden mit Insulin und Glucose behandelt. Die in der Studie verabreichte Insulin- und Glucosetherapie bestand aus 0,1 Einheiten/kg Insulin, welches zusammen mit 25 g Glucose verabreicht wurde. Glucose wurde kurz vor (<15 Minuten) dem Insulin verabreicht.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DIALIZE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DIALIZE	
	SZC N=97	Placebo N=99
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	55,7 (13,84)	60,4 (13,20)
Median	57,0	63,0
Min-Max	20-80	24-86
Altersklassen, n (%)		
<50 Jahre	31 (32,0)	21 (21,2)
≥50-<65 Jahre	34 (35,1)	32 (32,3)
≥65 Jahre	32 (33,0)	46 (46,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	57 (58,8)	58 (58,6)
Weiblich	40 (41,2)	41 (41,4)

Studie	DIALIZE	
	SZC N=97	Placebo N=99
Ethnie, n (%)		
Weiß	50 (51,5)	52 (52,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	11 (11,3)	8 (8,1)
Asiatisch	33 (34,0)	33 (33,3)
Andere	3 (3,1)	6 (6,1)
Region, n (%)		
USA	21 (21,6)	23 (23,2)
Nicht-USA	76 (78,4)	76 (76,8)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	72,0 (22,00)	70,0 (15,86)
Median	68,0	69,0
Min-Max	38-182	38-121
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	26,9 (7,11)	26,7 (5,37)
Median	25,8	25,7
Min-Max	17-65	17-44
sK-Spiegel zu Randomisierung (mmol/L)		
N	81	86
Mittelwert (SD)	5,83 (0,580)	5,89 (0,599)
Median	5,70	5,80
Min-Max	4,2-7,3	4,2-7,3
Zeit seit erster Dialyse in Jahren		
Mittelwert (SD)	7,99 (6,083)	7,77 (7,582)
Median	6,39	5,95
Min-Max	1,0-29,5	0,0-41,8
Zeit auf Studienmedikation in Tagen		
N	96	99
Mittelwert (SD)	52,0 (11,56)	53,5 (7,58)
Median	55,0	55,0
Min-Max	1-69	10-56
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	8 (8,2)	4 (4,0)
Nein	89 (91,8)	95 (96,0)

Studie	DIALIZE	
	SZC N=97	Placebo N=99
Grund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	3 (3,1)	2 (2,0)
Lost-to-follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung der PatientInnen	3 (3,1)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Anderer Grund	2 (2,1)	2 (2,0)
BMI: Body Mass Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ZS-002 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ZS-002	
	SZC N=24	Placebo N=30
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	72,3 (11,66)	69,7 (10,96)
Median	76	71
Min-Max	52-93	42-96
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	7 (29,2)	9 (30,0)
≥65 Jahre	17 (71,8)	21 (70,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	9 (37,5)	23 (76,7)
Weiblich	15 (62,5)	7 (23,3)
Ethnie, n (%)		
Weiß	23 (95,8)	29 (96,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	1 (3,3)
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Anderer	1 (4,2)	0 (0,0)

Studie	ZS-002	
	SZC N=24	Placebo N=30
Region, n (%)		
USA	24 (100,0)	30 (100,0)
Nicht-USA	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	86,59 (26,311)	95,15 (22,122)
Median	78,3	90,8
Min-Max	52,6-164,9	57,1-149,7
sK-Spiegel (mmol/L) beim Screening		
Mittelwert (SD)	5,13 (0,378)	5,19 (0,301)
Median	5,0	5,1
Min-Max	4,6-6,0	4,8-6,0
sK-Spiegel zu Studienbeginn, n (%)		
≤5,3 mmol/L	19 (79,2)	25 (83,3)
5,4-5,5 mmol/L	3 (12,5)	2 (6,7)
>5,5 mmol/L	2 (8,3)	3 (10,0)
GFR (mL/min/1,73 m²)		
Mittelwert (SD)	43,5 (9,01)	45,6 (9,05)
Median	42	47
Min - Max	31 – 62	30 – 62
GFR, n (%)		
15-29 mL/min/1,73 m ²	1 (4,2)	1 (3,3)
30-59 mL/min/1,73 m ²	22 (91,7)	28 (93,3)
≥60 mL/min/1,73 m ²	1 (4,2)	1 (3,3)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)		
Ja	17 (70,8)	24 (80,0)
Nein	7 (29,2)	6 (20,0)
Diabetes mellitus, n (%)		
Ja	13 (54,2)	11 (36,7)
Nein	11 (45,8)	19 (63,3)

Studie	ZS-002	
	SZC N=24	Placebo N=30
Herzinsuffizienz, n (%)		
Ja	11 (45,8)	19 (63,3)
Nein	13 (54,2)	11 (36,7)
RAASi-Medikation, n (%)		
Ja	4 (16,7)	11 (36,7)
Nein	20 (83,3)	19 (63,3)
Zeit auf Studienmedikation in Tagen		
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	2,4 (0,67)
Median	2	2
Min-Max	2-2	2-4
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	24 (100,0)	30 (100,0)
Grund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypo- oder Hyperkaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost-to-follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Zurückgezogene Einverständniserklärung	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Anderer Grund	0 (0,0)	0 (0,0)
(e)GFR: (Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie D9482C00002 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D9482C00002	
	SZC N=36	Placebo N=33
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	71,1 (7,6)	76,1 (6,8)
Median	72,0	78,0

Studie	D9482C00002	
	SZC N=36	Placebo N=33
Min-Max	50-87	57-85
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	5 (13,9)	1 (3,0)
≥65 Jahre	31 (86,1)	32 (97,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	28 (77,8)	23 (69,7)
Weiblich	8 (22,2)	10 (30,3)
Ethnie, n (%)		
Weiß	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	36 (100,0)	33 (33,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Region, n (%)		
Japan	36 (100,0)	33 (33,0)
Nicht-Japan	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	64,6 (14,7)	61,2 (10,7)
Median	63,0	60,0
Min-Max	34-119	40-83
sK-Spiegel zu Studienbeginn (mmol/L)		
Mittelwert (SD)	5,46 (0,37)	5,65 (0,42)
Median	5,41	5,48
Min-Max	5,0-6,8	5,2-6,6
sK-Spiegel zu Studienbeginn, n (%)		
≤5,3 mmol/L	12 (33,3)	6 (18,2)
5,4-5,5 mmol/L	12 (33,3)	12 (36,4)
>5,5 mmol/L	12 (33,3)	15 (45,5)
eGFR (mL/min/1,73 m²)		
Mittelwert (SD)	29,37 (16,61)	24,53 (13,45)
Median	27,47	19,89
Min - Max	9,6 – 73,5	6,7 – 54,8

Studie	D9482C00002	
	SZC N=36	Placebo N=33
eGFR, n (%)		
<15 mL/min/1,73 m ²	9 (25,0)	11 (33,3)
15-29 mL/min/1,73 m ²	13 (36,1)	11 (33,3)
30-59 mL/min/1,73 m ²	11 (30,6)	11 (33,3)
≥60 mL/min/1,73 m ²	3 (8,3)	0 (0,0)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)		
Ja	26 (72,2)	26 (78,8)
Nein	10 (27,8)	7 (21,2)
Diabetes mellitus, n (%)		
Ja	24 (66,7)	16 (48,5)
Nein	12 (33,3)	17 (51,5)
Herzinsuffizienz, n (%)		
Ja	3 (8,3)	4 (12,1)
Nein	33 (91,7)	29 (87,9)
RAASi-Medikation, n (%)		
Ja	26 (72,2)	27 (81,8)
Nein	10 (27,8)	6 (18,2)
Zeit auf Studienmedikation in Tagen		
Mittelwert (SD)	2,0 (0,0)	1,9 (0,2)
Median	2,0	2,0
Min-Max	2-2	1-2
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	0 (0,0)	2 (6,1)
Nein	36 (100,0)	31 (93,9)
Grund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperkaliämie	0 (0,0)	2 (6,1)
Lost-to-follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Anderer Grund	0 (0,0)	0 (0,0)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ZS-003 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ZS-003	
	SZC N=143	Placebo N=158
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	66,2 (12,16)	65,6 (12,24)
Median	68,0	66,5
Min-Max	31,0-91,0	27,0-88,0
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	54 (37,8)	66 (41,8)
≥65 Jahre	89 (62,2)	92 (58,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	80 (55,9)	98 (62,0)
Weiblich	63 (44,1)	60 (38,0)
Ethnie, n (%)		
Weiß	120 (83,9)	136 (86,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	19 (13,3)	17 (10,8)
Asiatisch	2 (1,4)	2 (1,3)
Andere	2 (1,4)	3 (1,9)
Region, n (%)		
USA	133 (93,0)	148 (93,7)
Nicht-USA	10 (7,0)	10 (6,3)
Gewicht (kg)		
N	140	156
Mittelwert (SD)	87,0 (21,96)	87,6 (21,93)
Median	84,1	85,8
Min-Max	46,9-169,8	45,0-183,7
sK-Spiegel zu Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	5,26 (0,34)	5,30 (0,37)
Median	5,2	5,3
Min-Max	4,5-6,5	4,5-6,4
sK-Spiegel zu Studienbeginn, n (%)		
≤5,3 mmol/L	94 (65,7)	95 (60,1)
5,4-5,5 mmol/L	27 (18,9)	22 (13,9)
>5,5 mmol/L	22 (15,4)	41 (25,9)

Studie	ZS-003	
	SZC N=143	Placebo N=158
eGFR, n (%)		
<15 mL/min/1,73 m ²	10 (7,0)	15 (9,5)
15-29 mL/min/1,73 m ²	42 (29,4)	44 (27,8)
30-59 mL/min/1,73 m ²	50 (35,0)	61 (38,6)
≥60 mL/min/1,73 m ²	41 (28,7)	38 (24,1)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)		
Ja	83 (58,0)	96 (60,8)
Nein	60 (42,0)	62 (39,2)
Diabetes mellitus, n (%)		
Ja	81 (56,6)	96 (60,8)
Nein	62 (43,4)	62 (39,2)
Herzinsuffizienz, n (%)		
Ja	59 (41,3)	66 (41,8)
Nein	84 (58,7)	92 (58,2)
RAASi-Medikation, n (%)		
Ja	96 (67,1)	101 (63,9)
Nein	47 (32,9)	57 (36,1)
Zeit auf Studienmedikation in Tagen		
Mittelwert (SD)	2,0 (0,17)	2,0 (0,08)
Median	2	2
Min-Max	1-2	1-2
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	3 (2,1)	1 (0,6)
Nein	140 (97,9)	157 (99,4)
Grund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	1 (0,7)	0 (0,0)
Hypo- oder Hyperkaliämie	0 (0,0)	1 (0,7)
Lost-to-follow-up	1 (0,7)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Anderer Grund	1 (0,7)	0 (0,0)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ENERGIZE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ENERGIZE	
	SZC N=33	Placebo N=37
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,0 (12,7)	56,4 (14,4)
Median	64,0	55,0
Min-Max	33-84	30-95
Altersklassen, n (%)		
<50 Jahre	6 (18,2)	11 (29,7)
≥50-<65 Jahre	11 (33,3)	18 (48,6)
≥65 Jahre	16 (48,5)	8 (21,6)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	17 (51,5)	18 (48,6)
Weiblich	16 (48,5)	19 (51,4)
Ethnie, n (%)		
Weiß	22 (66,7)	26 (70,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	11 (33,3)	9 (24,3)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (2,7)
Andere	0 (0,0)	1 (2,7)
Region, n (%)		
USA	19 (57,6)	20 (54,1)
Nicht-USA	14 (42,4)	17 (45,9)
Gewicht (kg)		
N	31	37
Mittelwert (SD)	79,3 (19,6)	80,3 (23,5)
Median	75,0	77,0
Min-Max	42-125	46-149
BMI (kg/m²)		
N	30	36
Mittelwert (SD)	29,9 (7,8)	28,5 (7,0)
Median	27,5	26,7
Min-Max	19-50	18-48

Studie	ENERGIZE	
	SZC N=33	Placebo N=37
sK-Spiegel zu Studienbeginn, n (%)		
N	32	36
Mittelwert (SD)	6,38 (0,63)	6,48 (0,76)
Median	6,45	6,50
Min-Max	4,9-7,3	4,6-8,9
sK-Spiegel zu Studienbeginn, n (%)		
N	32	36
≤5,3 mmol/L	4 (12,5)	2 (5,6)
5,4-5,5 mmol/L	0 (0,0)	1 (2,8)
>5,5 mmol/L	28 (87,5)	33 (91,7)
Anzahl an Dosen		
N	29	33
Mittelwert (SD)	2,5 (0,7)	2,3 (0,8)
Median	3,0	3,0
Min-Max	1-3	1-3
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	10 (30,3)	16 (43,2)
Nein	23 (69,7)	21 (56,8)
Grund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	1 (2,7)
Lost-to-follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung der PatientInnen	0 (0,0)	1 (2,7)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Entwicklung von studienspezifischen Abbruchkriterien	6 (18,2)	9 (24,3)
Anderer Grund	4 (12,1)	5 (13,5)
BMI: Body Mass Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

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.

Beschreibung der Studien

DIALIZE

Die Studie DIALIZE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie, die in vier Ländern (Japan, Russland, Großbritannien, USA) bzw. 54 Studienzentren durchgeführt wurde.

Die TeilnehmerInnen der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit ESRD, die dreimal pro Woche eine Hämodialyse erhielten. Ausschlusskriterien waren unter anderem ein niedriger Hämoglobin-Wert (<9 g/dL), Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder ein thrombotisches Ereignis innerhalb der letzten 12 Wochen und eine Behandlung mit Natriumpolystyrolsulfonaten, Calciumpolystyrolsulfonaten oder Patiromer innerhalb der letzten 7 Tage.

Die PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde doppelblind und unter Verwendung eines zentralen computerbasierten Telefon- oder webbasierten Responsesystems durchgeführt. Die Behandlung erfolgte mit SZC (Initialdosis 5g) oder Placebo einmal täglich an dialysefreien Tagen über einen Behandlungszeitraum von insgesamt 8 Wochen. In der Studie DIALIZE wurde in der Vergleichsgruppe Placebo gegeben, zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie. Als Hintergrundtherapie war erlaubt, was nach Ermessen der PrüferInnen für die Sicherheit und das Wohlbefinden der PatientInnen als notwendig erachtet wurde. Während der Studie war eine Anpassung des Dialysat-Kaliums erlaubt. Bei dialysepflichtigen PatientInnen ist das Dialysat-Kalium ein relevanter Parameter, der zur Kontrolle des sK angepasst wird (47).

Die Behandlungszeit gliedert sich in eine initiale, vierwöchige Einstellungsphase und eine anschließende vierwöchige Evaluationsphase. Nach der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden die PatientInnen für weitere 2 Wochen nachbeobachtet. Die Dosis der Studienmedikation konnte in der Einstellungsphase wöchentlich um 5 g gesenkt (falls sK-Spiegel <4 mmol/L) bzw. um 5 g erhöht werden (falls sK-Spiegel >5 mmol/L). Die Maximaldosis lag bei 15 g einmal täglich. Während der Evaluationsphase wurde die Behandlung unverändert fortgesetzt.

Nach der 4-wöchigen Einstellungsphase hat sich bei den PatientInnen in der Studie DIALIZE ein neues Gleichgewicht für sK eingestellt. Da in der anschließenden Evaluationsphase die Dosierung der Intervention konstant gehalten wird, sind in der Evaluationsphase der Studie

keine größeren Veränderungen der sK-Spiegel zu erwarten. Dies bestätigt sich anhand der Ergebnisse der Studie DIALIZE: In der Evaluationsphase sind stabile sK-Konzentrationen ohne abweichende Tendenzen zu sehen (55). Eine Dauer von mindestens vier Wochen erweist sich damit als ausreichende Dauer zur Beurteilung des Zusatznutzens bei dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens drei von vier Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der PatientInnen, die aufgrund einer Hyperkaliämie eine dringende Intervention benötigten, sowie unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen und EKG.

ZS-002

Die Studie ZS-002 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-Studie, die in den USA in neun Studienzentren durchgeführt wurde.

Die TeilnehmerInnen der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit Hyperkaliämie und chronischer Nierenerkrankung mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Pseudohyperkaliämie, eine Lebenserwartung <3 Monate sowie eine akute Nierenschädigung.

Die PatientInnen wurden im Verhältnis 2:4:4:5 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit SZC 0,3g, SZC 3 g, SZC 10 g oder Placebo dreimal täglich über eine Behandlungsdauer von 48 Stunden. Für PatientInnen, die innerhalb der ersten 48 Stunden keine Normokaliämie erreichten, wurde die Behandlung um bis zu 48 Stunden verlängert. Nach der Behandlung wurden die PatientInnen für 7 Tage nachbeobachtet. Die Randomisierung wurde doppelblind und unter Verwendung eines zentralen computerbasierten Telefon- oder webbasierten Responsesystems durchgeführt.

Falls PatientInnen während der Behandlung einen sK-Spiegel >6,5 oder <3,5 mmol/L erreichten oder eine erhebliche Herzrhythmusstörung entwickelten, sollten die PatientInnen eine alternative medizinische Behandlung erhalten und die Studienmedikation abgesetzt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach den ersten 48 Stunden zwischen SZC und Placebo.

D9482C00002

Die Studie D9482C00002 (ZS-002 Japan) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II/III-Studie, die in Japan in 24 Studienzentren durchgeführt wurde.

Die TeilnehmerInnen der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit Hyperkaliämie. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Pseudohyperkaliämie, eine Lebenserwartung <3 Monate sowie behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen.

Die PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit SZC 5 g, SZC 10 g oder Placebo dreimal täglich über eine Behandlungsdauer von 48 Stunden. Nach der Behandlung wurden die PatientInnen für 7 Tage nachbeobachtet. Die Randomisierung wurde doppelblind und unter Verwendung eines zentralen computerbasierten Telefon- oder webbasierten Responsesystems durchgeführt.

Wenn PatientInnen einen sK-Spiegel >6,5 oder <3,0 mmol/L aufwiesen, wurden diese aus der Studie ausgeschlossen. Falls PatientInnen einen sK-Spiegel zwischen 3,0-3,4 mmol/L erreichten, wurden die PatientInnen angewiesen für den Rest des Tages die Studienmedikation vorübergehend auszusetzen und erst am nächsten Tag wieder einzunehmen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach 48 Stunden.

ZS-003

Die Studie ZS-003 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie, die in drei Ländern (Australien, Südafrika, USA) in 65 Studienzentren durchgeführt wurde.

Die TeilnehmerInnen der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit Hyperkaliämie. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Pseudohyperkaliämie, eine Lebenserwartung <3 Monate sowie eine Dialysepflichtigkeit.

Die PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit SZC 1,25 g, SZC 2,5 g, SZC 5 g, SZC 10 g oder Placebo dreimal täglich über eine Behandlungsdauer von 48 Stunden (Korrekturphase). Nach 48 Stunden Behandlung wurden die PatientInnen der 4 Interventionsgruppen, die eine Normokaliämie erreicht hatten, im Verhältnis 1:1 zwischen der zuvor erhaltenen SZC-Dosierung und dem dazugehörigen Placebo randomisiert. PatientInnen, die in der Korrekturphase in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten in der Erhaltungsphase entweder SZC 1,25 g oder SZC 2,5 g. Die Studienmedikation wurde in der Erhaltungsphase einmal täglich über einen Behandlungszeitraum von 12 Tagen verabreicht. Nach der Behandlung wurden die PatientInnen für 7 Tage nachbeobachtet. Die Randomisierung wurde doppelblind und unter Verwendung eines zentralen computerbasierten Telefon- oder webbasierten Responsesystems durchgeführt.

Falls PatientInnen während der Behandlung einen sK-Spiegel >7,0 oder <3,0 mmol/L erreichten oder eine erhebliche Herzrhythmusstörung entwickelten, sollten die PatientInnen

eine alternative medizinische Behandlung erhalten und die Studienmedikation abgesetzt werden.

Der primäre Endpunkt der Korrekturphase der Studie war der Anteil der PatientInnen, die eine Normokaliämie erreichten. Der primäre Endpunkt der Erhaltungsphase war die kumulative Anzahl von Tagen mit einem sK-Spiegel im Normbereich.

ENERGIZE

Die Studie ENERGIZE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-Studie, die in 25 Studienzentren in vier Ländern (Dänemark, Italien, Russland, USA) durchgeführt wurde.

Die TeilnehmerInnen der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit einem sK-Spiegel $\geq 5,8$ mmol/L. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Pseudohyperkaliämie, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die behandelt werden mussten, bevor eine Einverständniserklärung eingeholt werden konnte, sowie die Notwendigkeit einer Dialyse innerhalb von 4 Stunden nach Randomisierung.

Die PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit SZC 10 g oder Placebo bis zu dreimal über eine Dauer von 10 Stunden (verabreicht zu Studienbeginn sowie nach 4 und 10 Stunden). Die dritte Dosis SZC 10 g (10 h) wurde nur verabreicht, wenn der sK-Spiegel nicht $< 3,5$ mmol war. Zusätzlich zur Studienmedikation wurden alle PatientInnen mit einer Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose) behandelt. Weitere Kaliumbinder waren ebenfalls erlaubt, falls es für die Sicherheit des PatientInnen erforderlich war. Die Anwendung sollte, wenn möglich, nach der Entnahme der Blutproben zur Analyse des sK nach 4 Stunden für die Auswertung des primären Endpunkts erfolgen. Nach der Behandlung wurden die PatientInnen für 7 Tage nachbeobachtet. Die Randomisierung wurde doppelblind und unter Verwendung eines zentralen computerbasierten Telefon- oder webbasierten Responsesystems durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere absolute Veränderung des sK-Spiegels von Studienbeginn bis 4 Stunden nach Start der Dosierung mit SZC oder Placebo. Als sekundärer Endpunkt wurde der Anteil der PatientInnen mit sK-Spiegel $< 6,0$ mmol/L nach 1 Stunde und 2 Stunden; mit sK-Spiegel $< 5,0$ mmol/L nach 4 Stunden und keiner weiteren Medikation für Hyperkaliämie in den ersten 4 Stunden der Behandlung, betrachtet. Weitere sekundäre Endpunkte waren die mittlere absolute Veränderung des sK-Spiegels von Studienbeginn bis 1 und 2 Stunden nach Start der Dosierung, der Anteil der PatientInnen, die eine Normokaliämie erreichen (sK-Spiegel 3,5-5,0 mmol/L), der Anteil der PatientInnen, die einen sK-Spiegel $< 5,5$ mmol/L nach 1, 2 und 4 Stunden erreichen, der Anteil der PatientInnen, die einen sK-Spiegel $< 6,0$ mmol/L nach 1, 2 und 4 Stunden erreichen sowie der Anteil der PatientInnen, die aufgrund einer Hyperkaliämie eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhalten.

Charakterisierung der Studienpopulation

DIALIZE

Das mittlere Alter betrug 55,7 Jahre in der SZC-Behandlungsgruppe bzw. 60,4 Jahre in der Placebo-Behandlungsgruppe, der Anteil der Frauen lag bei 41,2% bzw. 41,4%. Die Mehrheit der PatientInnen war in beiden Behandlungsarmen weiß (51,5% bzw. 52,5%). Auch beim mittleren BMI zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (26,9 kg/m² bzw. 26,7 kg/m²).

Der mittlere sK-Spiegel lag bei 5,83 mmol/L im SZC-Arm bzw. bei 5,89 mmol/L im Placebo-Arm. Die Zeit seit erster Dialyse betrug 7,99 Jahre bzw. 7,77 Jahre. Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind somit in der SZC-Gruppe und Placebo-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-21).

Die durchschnittliche Zeit auf Studienmedikation war über beide Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (SZC-Gruppe: 52,0 Tage [Median: 55,0 Tage]; Placebo-Gruppe: 53,5 Tage [Median: 55,0 Tage]). In der SZC-Gruppe brachen 8,2% der PatientInnen die Studienmedikation vorzeitig ab, in der Placebo-Gruppe waren es 4,0% der PatientInnen.

ZS-002

Das mittlere Alter betrug 72,3 Jahre in der SZC-Behandlungsgruppe bzw. 69,7 Jahre in der Placebo-Behandlungsgruppe, der Anteil der Frauen lag bei 62,5% bzw. 23,3%. Die Mehrheit der PatientInnen war in beiden Behandlungsarmen weiß (95,8% bzw. 96,7%). Auch beim mittleren Gewicht zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (86,59 kg bzw. 95,15 kg).

Der mittlere sK-Spiegel lag bei 5,13 mmol/L im SZC-Arm bzw. bei 5,19 mmol/L im Placebo-Arm, die mittlere GFR bei 43,5 mL/min/1,73 m² bzw. 45,6 mL/min/1,73 m². Die Vorerkrankung chronische Niereninsuffizienz wiesen 70,8% bzw. 80,0% der PatientInnen auf, Diabetes mellitus 54,2% bzw. 36,7% und Herzinsuffizienz 45,8% bzw. 63,3%. Eine RAASi-Medikation erhielten 16,7% bzw. 36,7% der PatientInnen (siehe Tabelle 4-22).

Die durchschnittliche Zeit auf Studienmedikation war über beide Behandlungsarme vergleichbar (SZC-Gruppe: 2,0 Tage [Median: 2 Tage]; Placebo-Gruppe: 2,4 Tage [Median: 2 Tage]). In beiden Behandlungsgruppen brach kein Patient/keine Patientin die Studienmedikation ab.

D9482C00002

Das mittlere Alter betrug 71,1 Jahre in der SZC-Behandlungsgruppe bzw. 76,1 Jahre in der Placebo-Behandlungsgruppe, der Anteil der Frauen lag bei 22,2% bzw. 30,3%. Alle PatientInnen waren asiatischer Abstammung. Auch beim mittleren Gewicht zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (64,6 kg bzw. 61,2 kg).

Der mittlere sK-Spiegel lag bei 5,46 mmol/L im SZC-Arm bzw. bei 5,65 mmol/L im Placebo-Arm, die mittlere eGFR bei 29,37 mL/min/1,73 m² bzw. 24,53 mL/min/1,73 m². Die Vorerkrankung chronische Niereninsuffizienz wiesen 72,2% bzw. 78,8% der PatientInnen auf, Diabetes mellitus 66,7% bzw. 48,5% und Herzinsuffizienz 8,3% bzw. 12,1%. Eine RAASi-Medikation erhielten 72,2% bzw. 81,8% der PatientInnen (siehe Tabelle 4-23).

Die durchschnittliche Zeit auf Studienmedikation war über beide Behandlungsarme vergleichbar (SZC-Gruppe: 2,0 Tage [Median: 2,0 Tage]; Placebo-Gruppe: 1,9 Tage [Median: 2,0 Tage]). In der SZC-Gruppe brach kein Patient/keine Patientin die Studienmedikation ab, in der Placebo-Gruppe waren es zwei PatientInnen (6,1%).

ZS-003

In der Studie ZS-003 betrug das mittlere Alter in der Korrekturphase 66,2 Jahre in der SZC-Behandlungsgruppe bzw. 65,6 Jahre in der Placebo-Behandlungsgruppe, der Anteil der Frauen lag bei 44,1% bzw. 38,0%. Die Mehrheit der PatientInnen war in beiden Behandlungsarmen weiß (83,9% bzw. 86,1%). Auch beim mittleren Gewicht zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (87,0 kg bzw. 87,6 kg).

Der mittlere sK-Spiegel lag zu Studienbeginn bei 5,26 mmol/L im SZC-Arm bzw. bei 5,30 mmol/L im Placebo-Arm. Auch hinsichtlich der Vorerkrankungen chronische Niereninsuffizienz (58,0% bzw. 60,8%), Diabetes mellitus (56,6% bzw. 60,8%) und Herzinsuffizienz (41,3% bzw. 41,8%) waren beide Behandlungsarme vergleichbar. Eine RAASi-Medikation erhielten 67,1% bzw. 63,9% der PatientInnen (siehe Tabelle 4-24).

Die durchschnittliche Zeit auf Studienmedikation war über beide Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (SZC-Gruppe: 2,0 Tage [Median: 2,0 Tage]; Placebo-Gruppe: 2,0 Tage [Median: 2,0 Tage]). In der SZC-Gruppe brachen 2,1% der PatientInnen die Studienmedikation ab, in der Placebo-Gruppe waren es 0,7% der PatientInnen.

ENERGIZE

In der Studie ENERGIZE betrug das mittlere Alter 62,0 Jahre in der SZC-Behandlungsgruppe bzw. 56,4 Jahre in der Placebo-Behandlungsgruppe, der Anteil der Frauen lag bei 48,5% bzw. 51,4%. Die Mehrheit der PatientInnen war in beiden Behandlungsarmen weiß (66,7% bzw. 70,3%). Auch beim mittleren BMI zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (29,9 kg/m² bzw. 28,5 kg/m²). Der mittlere sK-Spiegel lag zu Studienbeginn bei 6,38 mmol/L im SZC-Arm bzw. bei 6,48 mmol/L im Placebo-Arm. Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind somit in der SZC-Gruppe und Placebo-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-25).

Die durchschnittliche Anzahl an Dosen der Studienmedikation war über beide Behandlungsarme vergleichbar (SZC-Gruppe: 2,5 Dosen [Median: 3,0 Dosen]; Placebo-

Gruppe: 2,3 Dosen [Median:3,0 Dosen]). In der SZC-Gruppe brachen im Gesamten weniger PatientInnen die Studienmedikation ab (30,3% bzw. 43,2%).

Bestimmung der Kaliumwerte

In den betrachteten Studien erfolgten alle Auswertungen nach der sK-Konzentration im Zentrallabor. Die Studienentscheidungen (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Dosisanpassungen, Verabreichung einer zusätzlichen kaliumsenkenden Therapie sowie Studienabbruch) erfolgten je nach Studie ebenfalls nach der sK-Konzentration im Zentrallabor oder nach der Messung mittels i-STAT.

In den Studien ENERGIZE, ZS-003 und D9482C00002 wurden alle Studienentscheidungen nach der Messung mittels i-STAT getroffen. In der Studie ZS-002 wurden sowohl die Auswertungen als auch die Studienentscheidungen mittels sK-Konzentration im Zentrallabor durchgeführt. Bei der Studie DIALIZE wurde der Einschluss von PatientInnen mittels sK-Konzentration im Zentrallabor entschieden, alle weiteren Studienentscheidungen über i-STAT.

Darstellung der Studien

Die Darstellung der Studien erfolgt gemäß der zugelassenen Populationen für SZC in verschiedenen Therapiesituationen: dialysepflichtige PatientInnen, Korrekturphase und Erhaltungsphase (siehe Abschnitt Darstellung der Ergebnisse). Bei den dialysepflichtigen PatientInnen wurde die Studie DIALIZE als relevante RCT dargestellt. In der Korrekturphase wurden die Studien ZS-002, ZS-003, D9482C00002 und ENERGIZE berücksichtigt. In der Therapiesituation der Erhaltungsphase wurden keine randomisierten, kontrollierten Studien für einen Vergleich mit der zVT mit einer Dauer von 24 Wochen identifiziert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den obigen Studien handelt es sich um internationale, multizentrische Studien. Die Mehrheit der PatientInnen in den jeweiligen Studien war weiß, mit Ausnahme der Studie D9482C00002, welche nur japanische PatientInnen einschloss. Die Studienpopulationen und die deutschen Zielpopulationen sind generell im Hinblick auf Geschlecht und Alter annähernd strukturgleich wie aus Modul 3 A hervorgeht (73). Bei der Studie ZS-002 unterscheidet sich der Frauenanteil zwischen den Behandlungsarmen allerdings deutlich; in der Studie D9482C00002 sind Frauen unterrepräsentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien wurden so gewählt, dass die eingeschlossenen PatientInnen möglichst den PatientInnen des Versorgungsalltags entsprechen und repräsentativ für die PatientInnenpopulation gemäß Zulassung sind. Angesichts der PatientInnen des Versorgungsalltags, die unterschiedlichste Komorbiditäten aufweisen, war daher der Einschluss von PatientInnen mit diversen Begleiterkrankungen und Hintergrundtherapien erlaubt. Es zeigen sich generell

Übereinstimmungen mit der vom Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung durchgeführten Kassendatenanalyse (73). Lediglich bei der Studie D9482C00002 sind im Vergleich zu den analysierten PatientInnen in der gesetzlichen Krankenversicherung die PatientInnen mit Herzinsuffizienz unterrepräsentiert (73). Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studien grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auch die Subgruppenanalysen konnten bei keiner der dargestellten Studien eine signifikante Effektmodifikation für die Merkmale Alter und Geschlecht feststellen.

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 4-26: 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			
DIALIZE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZS-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9482C00002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZS-003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENERGIZE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den vorliegenden Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien. Die Randomisierungssequenzen wurden adäquat durchgeführt. Die Gruppenzuteilung der jeweiligen Studien erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Web Response System. Die PatientInnen und Behandelnden waren verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Single-Dummy-Verfahren). Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten

planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Kontrollierter sK-Spiegel	Veränderung des sK-Spiegels	Normalisierung des sK-Spiegels	Hyperkaliämie	Notwendigkeit einer dringenden Intervention	Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration	Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie	Unerwünschte Ereignisse
DIALIZE	nein ^a	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja
ZS-002	nein ^a	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja
D9482C00002	nein ^a	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja
ZS-003	nein ^a	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja
ENERGIZE	nein ^a	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja

a: Mortalität wurde ausschließlich im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium

4.3.1.3.1 Endpunkte der verschiedenen Populationen – 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.

4.3.1.3.1.1 Dialysepflichtige PatientInnen

4.3.1.3.1.1.1 Kontrollierter sK-Spiegel

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von kontrollierter sK-Spiegel – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen)

Studie	Operationalisierung
DIALIZE	Der Endpunkt wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen, die auf das lange interdialytische Intervall (LIDI) folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS. Es fand keine Imputation von fehlenden Werten statt. PatientInnen mit mehr als einem fehlenden Wert wurden als Non-Responder gewertet.
FAS: Full Analysis Set; LIDI: Langes interdialytische Intervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kontrollierter sK-Spiegel in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DIALIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt kontrollierter sK-Spiegel erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-30: Ergebnisse für kontrollierter sK-Spiegel aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anteil der PatientInnen, die bei mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten							
DIALIZE	97	40 (41,2)	99	1 (1,0)	40,82 [5,61; 296,96] 0,0002	68,77 [9,21; 513,77] <0,0001	40,2 [27,3; 53,2] <0,0001
KI: Konfidenzintervall; LIDI: Langes interdialytisches Intervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens drei von vier Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten, lag in der SZC-Gruppe bei 41,2%, in der Placebo-Gruppe war dies bei 1,0% der PatientInnen der Fall. Durch diesen Unterschied zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 40,82 [5,61; 296,96]; p-Wert: 0,0002).

Tabelle 4-31: Anteil der PatientInnen mit Auftreten eines prädialytischen sK-Spiegels zwischen zwischen 3,5 und 5,5 mmol/L aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auftreten eines prädialytischen sK-Spiegels zwischen 3,5-5,5 mmol/L	Anteil der PatientInnen (%)	
	SZC	Placebo
Mindestens 1 Ereignis	92 (94,8)	67 (67,7)
Mindestens 2 Ereignisse	84 (86,6)	35 (35,4)
Mindestens 3 Ereignisse	68 (70,1)	21 (21,2)
Mindestens 4 Ereignisse	50 (51,5)	5 (5,1)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

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.

Da für die vorliegende Population nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.2 Notwendigkeit einer dringenden Intervention

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Notwendigkeit einer dringenden Intervention – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen)

Studie	Operationalisierung
DIALIZE	Der Endpunkt wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, die eine dringende Intervention zur Reduktion des sK-Spiegels gemäß lokalen Vorgaben benötigten. Eine dringende Intervention ist definiert als therapeutische Intervention, die gemäß lokalen Behandlungspraktiken klinisch notwendig ist, um sK-Konzentrationen ab 6 mmol/L zu reduzieren. Geeignete Interventionen beinhalten die Reduktion des Dialysat-Kaliums, zusätzliche Dialysen oder andere Nierenersatztherapien, und medikamentöse Interventionen (SPS, CPS, Patiromer, Insulin+Glucose, Betasympathomimetikum, Natriumhydrogencarbonat). Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS.
CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium, SPS: Natriumpolystyrolsulfonat	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notwendigkeit einer dringenden Intervention in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DIALIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Notwendigkeit einer dringenden Intervention erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-34: Ergebnisse für Notwendigkeit einer dringenden Intervention aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Anteil der PatientInnen, die eine dringende Intervention zur Reduktion des sK-Spiegels gemäß lokalen Vorgaben benötigen							
DIALIZE	97	2 (2,1)	99	5 (5,1)	0,41 [0,08; 2,10] 0,2843	0,40 [0,07; 2,09] 0,2751	-3,0 [-8,3; 2,3] 0,2663
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Der Anteil der PatientInnen, die eine dringende Intervention zur Reduktion des sK-Spiegels gemäß lokalen Vorgaben benötigten, lag im SZC-Behandlungsarm bei 2,1% der PatientInnen, im Placebo-Behandlungsarm bei 5,1%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,41 [0,08; 2,10]; p-Wert: 0,2843).

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.

Da für die vorliegende Population nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.1.3 Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen)

Studie	Operationalisierung
DIALIZE	Der Endpunkt wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, deren Dialysat-Kalium-Konzentration zum Ende der Studie (Visite 15) gegenüber der Konzentration zu Studienbeginn erhöht werden konnte (LOCF). Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS.
FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DIALIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-37: Ergebnisse für Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Anteil der PatientInnen, deren Dialysat-Kalium-Konzentration zum Ende der Studie gegenüber der Konzentration zu Studienbeginn erhöht werden konnte							
DIALIZE	87	2 (2,3)	94	1 (1,1)	2,16 [0,20; 23,83] 0,5293	2,19 [0,19; 24,57] 0,5257	1,2 [-2,6; 5,0] 0,5250
a: Anzahl an PatientInnen mit Dialysat-Kalium-Messung zu Studienbeginn KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Für den Anteil der PatientInnen, deren Dialysat-Kalium-Konzentration zum Ende der Studie gegenüber der Konzentration zu Studienbeginn erhöht werden konnte, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,16 [0,20; 23,83]; p-Wert: 0,5293).

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.

Da für die vorliegende Population nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.1.4 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – RCT (Dialysepflichtige PatientInnen)

Studie	Operationalisierung
DIALIZE	<p>Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE^a - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führten - UE nach SOC und PT^b - SUE^a nach SOC und PT^c - Schwere UE nach SOC und PT^c - Nicht-schwere UE nach SOC und PT^b - Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT^d <p>Die Analyse der UE basierte auf dem SAS. In die Analysen gehen alle UE ein, die bis Studienende auftraten.</p>
<p>a: Schwerwiegend ist ein UE, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt.</p> <p>b: Eine Darstellung erfolgt, wenn bei mindestens 10% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung, wenn bei mindestens 10 PatientInnen und bei mindestens 1% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>c: Eine Darstellung erfolgt, wenn bei mindestens 5% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung, wenn bei mindestens 10 PatientInnen und bei mindestens 1% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>d: UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, werden in Anhang 4-G vollumfänglich, aber nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DIALIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

In der Studie DIALIZE waren keine UE von speziellem Interesse präspezifiziert. Daher erfolgt für die Studie ausschließlich eine Darstellung der Gesamtraten der UE sowie eine Darstellung der UE nach SOC und PT.

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 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE							
DIALIZE	96	40 (41,7)	99	46 (46,5)	0,90 [0,65; 1,23] 0,5009	0,82 [0,47; 1,45] 0,5001	-4,80 [-18,72; 9,12] 0,4993
Gesamtrate SUE							
DIALIZE	96	7 (7,3)	99	8 (8,1)	0,90 [0,34; 2,39] 0,8363	0,89 [0,31; 2,57] 0,8363	-0,79 [-8,26; 6,69] 0,8361

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate schwerer UE							
DIALIZE	96	3 (3,1)	99	1 (1,0)	3,09 [0,33; 29,23] 0,3243	3,16 [0,32; 30,93] 0,3226	2,11 [-1,88; 6,11] 0,3000
Gesamtrate nicht-schwerer UE							
DIALIZE	96	39 (40,6)	99	46 (46,5)	0,87 [0,63; 1,21] 0,4125	0,79 [0,45; 1,39] 0,4113	-5,84 [-19,73; 8,05] 0,4101
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE							
DIALIZE	96	4 (4,2)	99	2 (2,0)	2,06 [0,39; 11,00] 0,3967	2,11 [0,38; 11,79] 0,3956	2,15 [-2,72; 7,01] 0,3871
UE, die zum Tod führten							
DIALIZE	96	1 (1,0)	99	0 (0,0)	3,09 [0,13; 75,00] 0,4876	3,13 [0,13; 77,68] 0,4869	1,04 [-0,99; 3,07] 0,3148
RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Bei 41,7% der PatientInnen der SZC-Gruppe trat ein unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu 46,5% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,65; 1,23]; p-Wert: 0,5009).

Bei der Gesamtrate SUE trat bei 7,3% der PatientInnen der SZC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 8,1% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,34; 2,39]; p-Wert: 0,8363).

Bei 3,1% der PatientInnen der SZC-Gruppe bzw. bei 1,0% der PatientInnen der Placebo-Gruppe traten schwere UE auf. Es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,09 [0,33; 29,23]; p-Wert: 0,3243).

Bei den nicht-schweren UE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,21]; p-Wert: 0,4125).

4,2% der PatientInnen der SZC-Gruppe brachen die Behandlung ab bzw. 2,0% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,06 [0,39; 11,00]; p-Wert: 0,3967).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei einer Person der SZC-Gruppe und bei keiner Person der Placebo-Gruppe auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,09 [0,13; 75,00]; p-Wert: 0,4876).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	SZC		Placebo		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	96	15 (15,6)	99	15 (15,2)	1,03 [0,53; 1,99] 0,9270	1,04 [0,48; 2,26] 0,9270	0,47 [-9,66; 10,60] 0,9270
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	96	10 (10,4)	99	9 (9,1)	1,15 [0,49; 2,70] 0,7552	1,16 [0,45; 3,00] 0,7551	1,33 [-7,01; 9,66] 0,7551
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	96	4 (4,2)	99	13 (13,1)	0,32 [0,11; 0,94] 0,0381	0,29 [0,09; 0,92] 0,0350	-8,96 [-16,73; -1,20] 0,0236
MedDRA Version 21.0 RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zeigt sich auf SOC-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied, der allerdings nicht klinisch relevant ist, zugunsten von SZC bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR [95%-KI]: 0,32 [0,11; 0,94]; p-Wert: 0,0381).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 1,03 [0,53; 1,99]; p-Wert: 0,9270) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,49; 2,70]; p-Wert: 0,7552) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	SZC		Placebo		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	96	15 (15,6)	99	14 (14,1)	1,10 [0,56; 2,16] 0,7711	1,12 [0,51; 2,48] 0,7711	1,48 [-8,51; 11,48] 0,7711
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	96	4 (4,2)	99	13 (13,1)	0,32 [0,11; 0,94] 0,0381	0,29 [0,09; 0,92] 0,0350	-8,96 [-16,73; -1,20] 0,0236
MedDRA Version 21.0 RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Hinsichtlich der nicht-schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich auf SOC-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied, der allerdings nicht klinisch relevant ist, zugunsten von SZC bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR [95%-KI]: 0,32 [0,11; 0,94]; p-Wert: 0,0381).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,56; 2,16]; p-Wert: 0,7711).

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.

Da für die vorliegende Population nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.2 Korrekturphase**4.3.1.3.1.2.1 Veränderung des sK-Spiegels**

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung Veränderung des sK-Spiegels – RCT (Korrekturphase)

Studie	Operationalisierung
ZS-002	<p>Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden^a</p> <p>Die Veränderung wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
D9482C00002	<p>Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden^a</p> <p>Die Veränderung wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
ZS-003	<p>Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden^a</p> <p>Die Veränderung wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
ENERGIZE	<p>Absolute Veränderung des sK-Spiegels nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>Die Veränderung wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
<p>a: Die exponentielle Änderungsrate wird anhand eines gemischten Modells mit logarithmiertem sK-Spiegel als abhängiger Variable und festen Effekten für den Faktor Zeit (mit unstrukturierter Kovarianzmatrix) und die Interaktion der Faktoren Zeit und Behandlung sowie zufälligen Effekten für den Intercept geschätzt.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials Veränderung des sK-Spiegels in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZS-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9482C00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZS-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENERGIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-45: Ergebnisse für Veränderung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	SZC			Placebo			Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert SMD [95%-KI]
Veränderung des sK-Spiegels (mmol/L) nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn								
ZS-002	Studien- beginn	24	5,05 (0,359)	-	30	5,14 (0,358)	-	-
	30 min	24	5,03 (0,456)	-0,03 (0,059)	29	5,17 (0,419)	0,05 (0,054)	-0,08 [-0,24; 0,08] 0,3209
	1 Stunde	24	4,94 (0,438)	-0,12 (0,082)	30	5,26 (0,524)	0,13 (0,073)	-0,25 [-0,47; -0,03] 0,0258 -0,57 [-1,11; -0,02]
	2 Stunden	23	4,93 (0,429)	-0,14 (0,073)	30	5,12 (0,532)	-0,01 (0,064)	-0,13 [-0,33; 0,06] 0,1770
	4 Stunden	24	4,80 (0,466)	-0,27 (0,096)	30	4,97 (0,564)	-0,15 (0,086)	-0,11 [-0,37; 0,15] 0,3925
	8 Stunden	24	4,68 (0,42)	-0,38 (0,082)	28	4,91 (0,465)	-0,22 (0,075)	-0,16 [-0,38; 0,07] 0,1616
	12 Stunden	24	4,50 (0,397)	-0,56 (0,095)	30	4,82 (0,558)	-0,31 (0,085)	-0,25 [-0,51; 0,00] 0,0544
	24 Stunden	24	4,73 (0,463)	-0,33 (0,089)	30	4,97 (0,521)	-0,16 (0,080)	-0,17 [-0,41; 0,07] 0,1582
	28 Stunden	24	4,53 (0,411)	-0,53 (0,083)	29	5,03 (0,441)	-0,10 (0,075)	-0,43 [-0,66; -0,21] 0,0003 -0,94 [-1,51; -0,37]

Studie	Visite	SZC			Placebo			Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert SMD [95%-KI]
	32 Stunden	24	4,43 (0,46)	-0,63 (0,083)	28	5,02 (0,426)	-0,11 (0,075)	-0,53 [-0,75; -0,30] <0,0001 -1,15 [-1,74; -0,57]
	36 Stunden	24	4,13 (0,388)	-0,94 (0,088)	29	4,87 (0,486)	-0,26 (0,080)	-0,68 [-0,92; -0,44] <0,0001 -1,43 [-2,04; -0,83]
	44 Stunden	24	4,19 (0,378)	-0,87 (0,087)	29	4,80 (0,438)	-0,33 (0,078)	-0,55 [-0,78; -0,31] <0,0001 -1,11 [-1,69; -0,53]
	48 Stunden	24	4,37 (0,448)	-0,69 (0,092)	30	4,94 (0,549)	-0,19 (0,083)	-0,50 [-0,75; -0,26] 0,0002 -1,03 [-1,60; -0,46]
D9482C000 02	Studien- beginn	36	5,46 (0,369)	-	33	5,65 (0,423)	-	-
	1 Stunde	36	5,09 (0,402)	-0,39 (0,057)	33	5,52 (0,570)	-0,10 (0,060)	-0,29 [-0,46; -0,12] 0,0008 -0,74 [-1,22; -0,25]
	2 Stunden	36	4,95 (0,384)	-0,52 (0,059)	32	5,28 (0,560)	-0,31 (0,062)	-0,21 [-0,38; -0,04] 0,0169 -0,48 [-0,97; 0,00]

Studie	Visite	SZC			Placebo			Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert SMD [95%-KI]
	4 Stunden	36	4,92 (0,446)	-0,55 (0,057)	32	5,18 (0,516)	-0,41 (0,061)	-0,14 [-0,31; 0,03] 0,1024
	24 Stunden	36	4,76 (0,329)	-0,71 (0,057)	31	5,38 (0,471)	-0,19 (0,062)	-0,52 [-0,69; -0,35] <0,0001 -1,30 [-1,83; -0,77]
	25 Stunden	36	4,46 (0,333)	-1,02 (0,061)	31	5,33 (0,468)	-0,24 (0,066)	-0,78 [-0,96; -0,60] <0,0001 -1,87 [-2,45; -1,30]
	28 Stunden	36	4,33 (0,374)	-1,14 (0,065)	31	5,19 (0,519)	-0,38 (0,070)	-0,76 [-0,96; -0,57] <0,0001 -1,77 [-2,33; -1,20]
	48 Stunden	36	4,16 (0,466)	-1,31 (0,066)	31	5,36 (0,382)	-0,21 (0,071)	-1,10 [-1,30; -0,91] <0,0001 -2,53 [-3,18; -1,89]
ZS-003	Studien- beginn	143	5,26 (0,337)	-	158	5,30 (0,365)	-	-
	1 Stunde	143	5,15 (0,499)	-0,11 (0,033)	158	5,31 (0,583)	0,01 (0,032)	-0,13 [-0,22; -0,04] 0,0065 -0,30 [-0,53; -0,08]

Studie	Visite	SZC			Placebo			Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert SMD [95%-KI]
	2 Stunden	143	5,08 (0,469)	-0,19 (0,033)	158	5,3 (0,549)	0,00 (0,032)	-0,19 [-0,28; -0,10] <0,0001 -0,46 [-0,69; -0,23]
	4 Stunden	143	4,89 (0,479)	-0,37 (0,036)	158	5,08 (0,509)	-0,21 (0,034)	-0,16 [-0,26; -0,06] 0,0014 -0,34 [-0,57; -0,12]
	24 Stunden	140	4,73 (0,411)	-0,53 (0,030)	158	5,12 (0,461)	-0,18 (0,028)	-0,35 [-0,43; -0,27] <0,0001 -0,93 [-1,17; -0,69]
	25 Stunden	140	4,58 (0,438)	-0,68 (0,038)	157	5,06 (0,535)	-0,23 (0,036)	-0,45 [-0,55; -0,35] <0,0001 -0,94 [-1,18; -0,70]
	28 Stunden	140	4,64 (0,43)	-0,62 (0,035)	157	5,08 (0,505)	-0,22 (0,033)	-0,41 [-0,50; -0,31] <0,0001 -0,92 [-1,16; -0,68]
	48 Stunden	140	4,52 (0,463)	-0,74 (0,037)	157	5,05 (0,474)	-0,24 (0,035)	-0,49 [-0,59; -0,39] <0,0001 -1,06 [-1,31; -0,82]
ENERGIZE	Studien- beginn	32	6,38 (0,627)	-	36	6,48 (0,757)	-	-

Studie	Visite	SZC			Placebo			Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjus- tierte Verände- rung LS-Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert SMD [95%-KI]
	1 Stunde	32	5,79 (0,669)	-0,64 (0,114)	36	5,87 (0,770)	-0,62 (0,107)	-0,02 [-0,33; 0,29] 0,8994
	2 Stunden	32	5,78 (0,690)	-0,66 (0,110)	36	6,13 (0,845)	-0,35 (0,103)	-0,31 [-0,61; 0,00] 0,0466 -0,40 [-0,88; 0,08]
	4 Stunden	32	6,03 (0,604)	-0,41 (0,100)	36	6,23 (0,809)	-0,26 (0,094)	-0,15 [-0,42; 0,12] 0,2782
	6 Stunden	23	5,90 (0,658)	-0,52 (0,144)	21	6,38 (0,687)	-0,26 (0,151)	-0,26 [-0,68; 0,16] 0,2252
	8 Stunden	22	5,90 (0,545)	-0,51 (0,128)	17	6,52 (0,671)	-0,14 (0,143)	-0,38 [-0,77; 0,01] 0,0573
	10 Stunden	21	5,88 (0,660)	-0,56 (0,124)	18	6,56 (0,686)	-0,11 (0,130)	-0,45 [-0,81; -0,08] 0,0167 -0,33 [-0,96; 0,31]
	12 Stunden	20	5,81 (0,720)	-0,71 (0,168)	18	6,54 (0,688)	-0,17 (0,177)	-0,54 [-1,04; -0,05] 0,0316 -0,27 [-0,91; 0,37]
	24 Stunden	16	5,43 (0,709)	-1,10 (0,184)	12	5,94 (0,884)	-0,88 (0,205)	-0,23 [-0,79; 0,33] 0,4156

a: Anzahl an PatientInnen mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt
KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sK: Serumkalium; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

Der sK-Spiegel reduzierte sich in der Studie ZS-002 nach einer Stunde um 0,12 mmol/L im SZC-Arm und erhöhte sich um 0,13 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels bereits nach einer Stunde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,47; -0,03]; p-Wert: 0,0258). Der sK-Spiegel reduzierte sich nach 48 Stunden um 0,69 mmol/L im SZC-Arm und um 0,19 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,50 [-0,75; -0,26]; p-Wert: 0,0002), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -1,03 [-1,60; -0,46]).

In der Studie D9482C00002 reduzierte sich der sK-Spiegel nach einer Stunde um 0,39 mmol/L im SZC-Arm und um 0,10 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich für die Veränderung des sK-Spiegels nach einer Stunde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,29 [-0,46; -0,12]; p-Wert: 0,0008). Der sK-Spiegel reduzierte sich bis Behandlungsende um 1,31 mmol/L im SZC-Arm und um 0,21 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC zu Behandlungsende (MWD [95%-KI]: -1,10 [-1,30; -0,91]; p-Wert: <0,0001), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -2,53 [-3,18; -1,89]).

In der Studie ZS-003 reduzierte sich der sK-Spiegel nach einer Stunde um 0,11 mmol/L im SZC-Arm und erhöhte sich um 0,01 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich für die Veränderung des sK-Spiegels nach einer Stunde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,13 [-0,22; -0,04]; p-Wert: 0,0065). Der sK-Spiegel reduzierte sich bis Behandlungsende um 0,74 mmol/L im SZC-Arm und um 0,24 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC zu Behandlungsende (MWD [95%-KI]: -0,49 [-0,59; -0,39]; p-Wert: <0,0001), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -1,06 [-1,31; -0,82]).

Hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels zeigt sich in der Studie ENERGIZE von Studienbeginn bis Behandlungsende eine Reduktion von 1,10 mmol/L im SZC-Arm und um 0,88 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,23 [-0,79; 0,33]; p-Wert: 0,4156). Über die komplette Behandlungsdauer zeigt sich im SZC-Behandlungsarm eine stärkere Reduktion des sK-Spiegels als im Placebo-Behandlungsarm. Diese Vorteile sind zu den Zeitpunkten zwei Stunden (MWD [95%-KI]: -0,31 [-0,61; 0,00]; p-Wert: 0,0466), zehn Stunden (MWD [95%-KI]: -0,45 [-0,81; -0,08]; p-Wert: 0,0167) und zwölf Stunden (MWD [95%-KI]: -0,54 [-1,04; -0,05]; p-Wert: 0,0316) statistisch signifikant.

In der ersten Stunde nach Studienbeginn zeigten sich weitestgehend gleichförmige Verläufe der sK-Konzentration in beiden Behandlungsgruppen der Studie ENERGIZE. Nach zwei Stunden steigt die sK-Konzentration in der Vergleichsgruppe an, in der SZC-Gruppe hingegen wurde die nach einer Stunde erzielte Senkung der sK-Konzentration aufrechterhalten. Der statistisch signifikante Vorteil für SZC nach zwei Stunden kann möglicherweise durch einen beginnenden Reboundeffekt der Behandlung mit Insulin+Glucose in der Vergleichsgruppe erklärt werden. Nach zwölf Stunden ist eine weitere Senkung der sK-Konzentration in beiden Behandlungsgruppen zu sehen, die vermutlich auf die Behandlung der Ursachen der

aufgetretenen Hyperkaliämie zurückzuführen ist (z. B. durch die Anpassung der Hintergrundtherapie). Im zeitlichen Verlauf sind die sK-Konzentrationen in der SZC-Gruppe generell niedriger als in der Vergleichsgruppe.

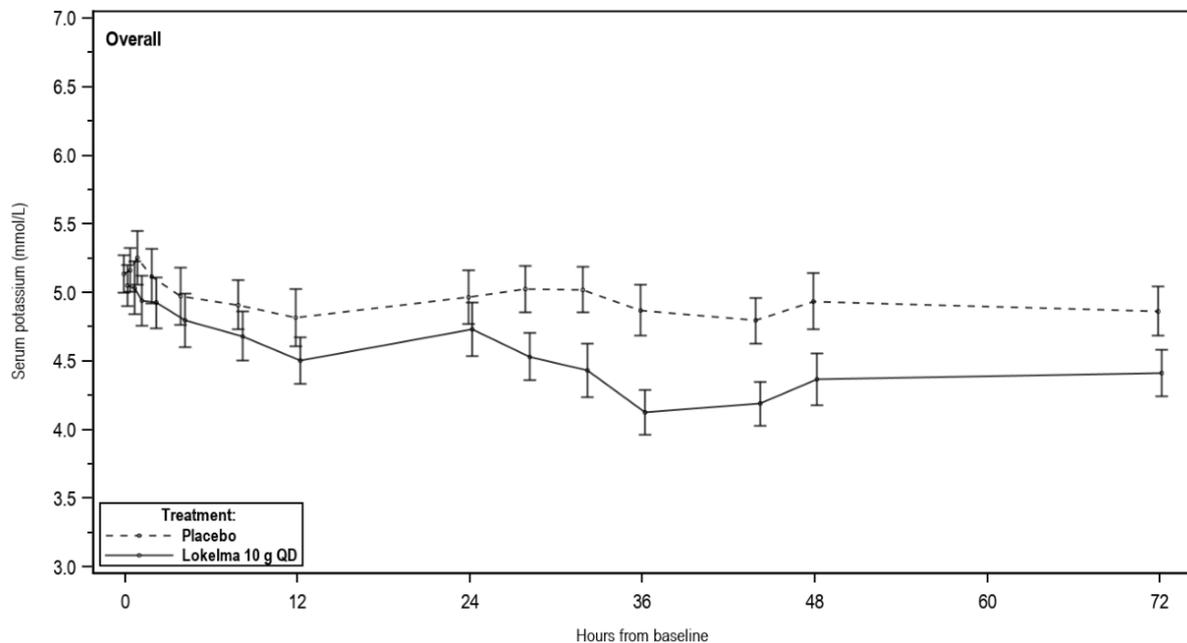


Abbildung 5: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (ZS-002 – Korrekturphase)

sK: Serumkalium

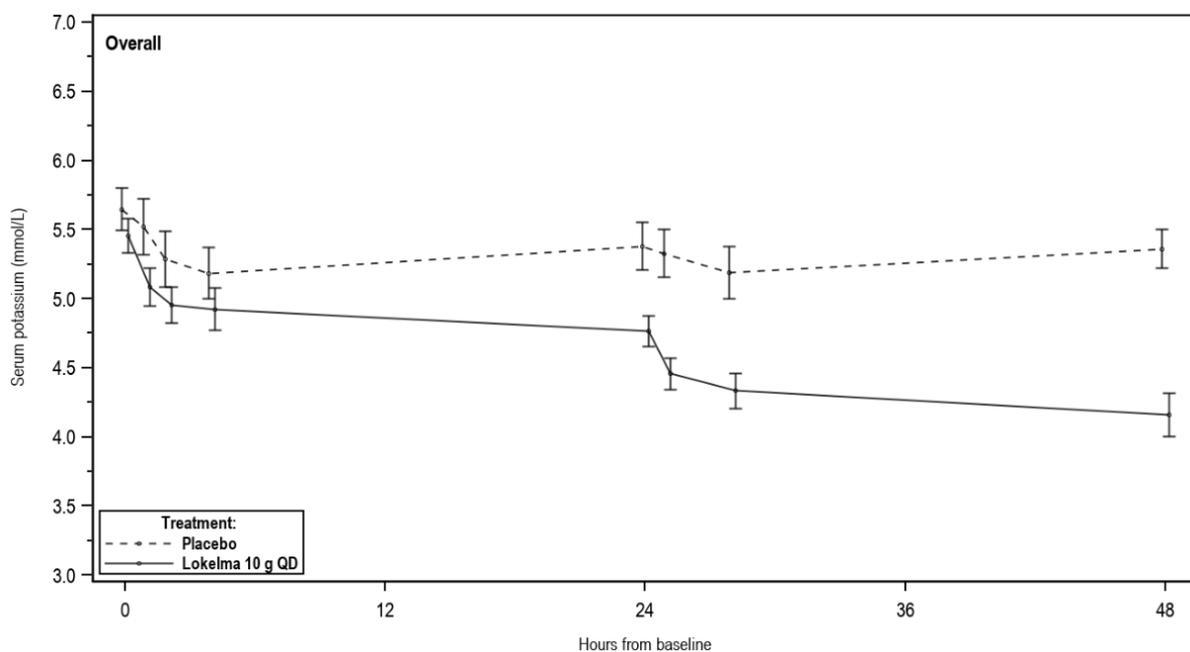


Abbildung 6: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (D9482C00002 – Korrekturphase)

sK: Serumkalium

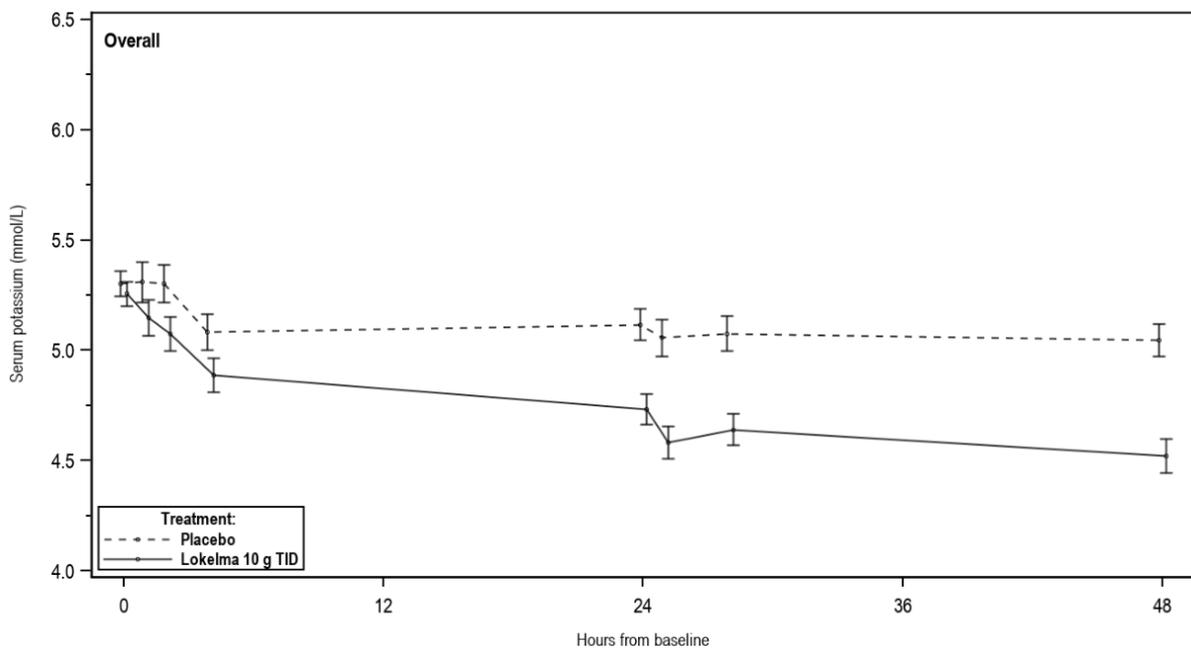


Abbildung 7: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (ZS-003 – Korrekturphase)
sK: Serumkalium

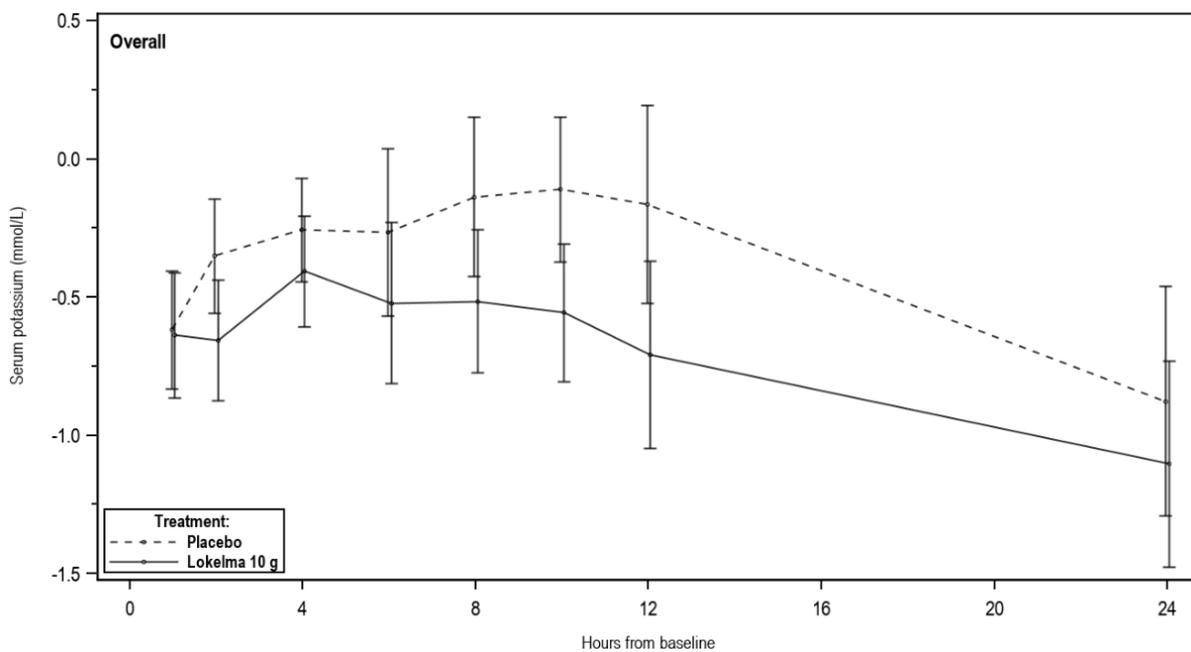


Abbildung 8: Verlaufskurve für die Veränderung des sK-Spiegels (ENERGIZE – Korrekturphase)

sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

Tabelle 4-46: Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitpunkt	Effekt	Koeffizient	Standardfehler	Ergebnis der t-Statistik	p-Wert
Exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels						
ZS-002	24 Stunden	Zeit	-0,00228	0,000672	-3,39	0,0014
		Interaktion zwischen Zeit und Behandlung (Ref: Placebo*Zeit)	-0,00130	0,000996	-1,31	0,1918
	48 Stunden	Zeit	-0,00090	0,000325	-2,78	0,0076
		Interaktion zwischen Zeit und Behandlung (Ref: Placebo*Zeit)	-0,00266	0,000475	-5,60	<0,0001
D9482C00002	24 Stunden	Zeit	0,00003	0,000517	0,07	0,9470
		Interaktion zwischen Zeit und Behandlung (Ref: Placebo*Zeit)	-0,00397	0,000663	-5,99	<0,0001
	48 Stunden	Zeit	-0,00008	0,000309	-0,27	0,7915
		Interaktion zwischen Zeit und Behandlung (Ref: Placebo*Zeit)	-0,00498	0,000399	-12,48	<0,0001
ZS-003	24 Stunden	Zeit	-0,00122	0,000241	-5,04	<0,0001
		Interaktion zwischen Zeit und Behandlung (Ref: Placebo*Zeit)	-0,00251	0,000340	-7,38	<0,0001
	48 Stunden	Zeit	-0,00093	0,000149	-6,27	<0,0001
		Interaktion zwischen Zeit und Behandlung (Ref: Placebo*Zeit)	-0,00218	0,000211	-10,33	<0,0001
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Ref: Referenz; sK: Serumkalium						

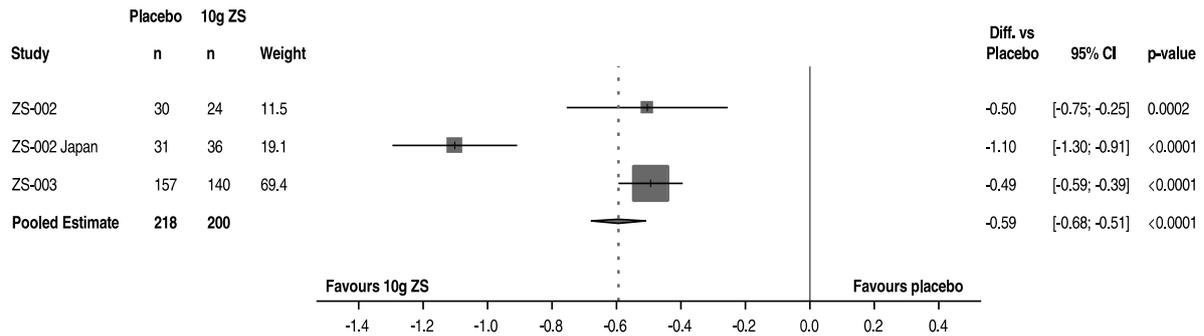
In der Studie ZS-002 zeigt sich für den Endpunkt der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt für die unabhängige Variable Zeit (Koeffizient [p-Wert]: -0,00228 [p-Wert: 0,0014]). Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung während der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn ist jedoch nicht statistisch signifikant (Koeffizient [p-Wert]: -0,00130 [p-Wert: 0,1918]). Hinsichtlich der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels zeigt sich während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt über die Zeit (Koeffizient [p-Wert]: -0,00090 [p-Wert: 0,0076]). Auch der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn ist statistisch signifikant zugunsten von SZC (Koeffizient [p-Wert]: -0,00266 [p-Wert: <0,0001]).

In der Studie D9482C00002 zeigt sich hinsichtlich der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn kein statistisch signifikanter Effekt über die Zeit (Koeffizient [p-Wert]: 0,00003 [p-Wert: 0,9470]). Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SZC während der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn (Koeffizient [p-Wert]: -0,00397 [p-Wert: <0,0001]). Hinsichtlich der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels zeigt sich während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn kein statistisch signifikanter Effekt über die Zeit (Koeffizient [p-Wert]: -0,00008 [p-Wert: 0,7915]). Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung ist hingegen während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn statistisch signifikant zugunsten von SZC (Koeffizient [p-Wert]: -0,00498 [p-Wert: <0,0001]).

Für die Studie ZS-003 zeigt sich hinsichtlich der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt über die Zeit (Koeffizient [p-Wert]: -0,00122 [p-Wert: <0,0001]). Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt während der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn zugunsten von SZC (Koeffizient [p-Wert]: -0,00251 [p-Wert: <0,0001]). Hinsichtlich der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels zeigt sich während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt über die Zeit (Koeffizient [p-Wert]: -0,00093 [p-Wert: <0,0001]). Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung ist während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn statistisch signifikant zugunsten von SZC (Koeffizient [p-Wert]: -0,00218 [p-Wert: <0,0001]).

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.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die RCT ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, sodass eine Meta-Analyse durchführbar ist.



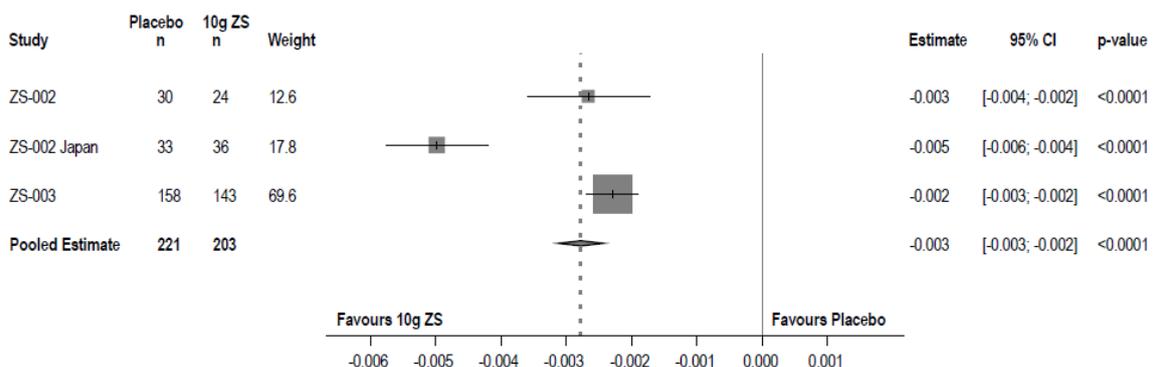
Study interaction p-value 0.0145

Significant heterogeneity between the studies; validity of pooled diff. vs placebo is questionable.

Abbildung 9: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

In der Meta-Analyse zum Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden zeigt sich keine signifikante Heterogenität ($p=0,0145$), da jedoch alle Einzelergebnisse einen Behandlungsunterschied zugunsten von SZC zeigen, ist eine Zusammenfassung dennoch möglich. Es ergibt sich eine Differenz [95%-KI] von -0,59 [-0,68; -0,51], $p<0,0001$ zugunsten von SZC, die zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -1,24 [-1,45; -1,03]), siehe Anhang 4-G.



Study interaction p-value <0.0001

Significant heterogeneity between the studies; validity of pooled estimate is questionable.

Abbildung 10: Meta-Analyse für exponentielle Veränderungsrate (Korrekturphase)

ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

In der Meta-Analyse zum Endpunkt exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden zeigt sich eine signifikante Heterogenität ($p<0,0001$), da jedoch alle Einzelergebnisse einen Behandlungsunterschied zugunsten von SZC zeigen, ist eine

Zusammenfassung dennoch möglich. Der zusammengefasste Koeffizient (p-Wert) für den Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung beträgt -0,00278 ($p < 0,0001$). Dies bedeutet eine statistisch signifikant größere exponentielle Abnahmerate des sK-Spiegels in den ersten 48 Stunden bei Behandlung mit SZC verglichen mit Placebo. Dabei gibt der exponentierte Koeffizient ($e^{-0,00278} = 0,9972$) den Faktor an, mit dem der sK-Spiegel multipliziert werden muss, um eine Schätzung für die stärkere Senkung des sK-Spiegels im SZC-Arm gegenüber dem Placebo-Arm pro Stunde zu erhalten. Nach 48 Stunden ergäbe sich damit ein Wert des sK-Spiegels im SZC-Arm, der bei etwa 87,5% ($\approx 0,9972^{48}$) des Placebo-Arms liegt.

4.3.1.3.1.2.2 Normalisierung des sK-Spiegels

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Normalisierung des sK-Spiegels – RCT
(Korrekturphase)

Studie	Operationalisierung
ZS-002	<p>Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 4,9 mmol/L)</p> <p>Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L</p> <p>Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel (zwischen 3,5 und 4,9 mmol/L) nach 48 Stunden</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
D9482C0000 2	<p>Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L)</p> <p>Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L</p> <p>Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel (zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) nach 48 Stunden</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
ZS-003	<p>Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L)</p> <p>Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L</p> <p>Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel (zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) nach 48 Stunden</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
ENERGIZE	<p>Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) erreicht haben.</p> <p>Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben.</p> <p>Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 bzw. 6,0 mmol/L erreicht haben.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Normalisierung des sK-Spiegels in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZS-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9482C00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZS-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENERGIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Normalisierung des sK-Spiegels erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-49: Ergebnisse für Zeit bis Normalisierung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC			Placebo			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median in Stunden	N	n (%)	Median in Stunden	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie							
ZS-002	24	24 (100)	0,5	30	27 (90,0)	2,0	1,70 [0,96; 2,99] 0,0673
D9482C00002	36	36 (100)	1,8	33	19 (57,6)	3,9	2,06 [1,16; 3,66] 0,0134
ZS-003	143	141 (98,6)	1,1	158	125 (79,1)	4,0	1,64 [1,28; 2,12] 0,0001
Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L							
ZS-002	24	23 (95,8)	7,6	30	22 (73,3)	37,8	2,19 [1,19; 4,02] 0,0118
D9482C00002	36	36 (100)	2,9	33	22 (66,7)	4,1	2,30 [1,28; 4,12] 0,0051
ZS-003	143	131 (91,6)	22,8	158	106 (67,1)	24,8	1,98 [1,52; 2,58] <0,0001
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

In der Studie D9482C00002 betrug die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) im SZC-Arm 1,8 Stunden, im Placebo-Arm 3,9 Stunden. In der Studie ZS-003 betrug die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie im SZC-Arm 1,1 Stunden, im Placebo-Arm 4,0 Stunden. Es zeigt sich hinsichtlich der Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) für die Studien D9482C00002 und ZS-003 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC (D9482C00002: HR [95%-KI]: 2,06 [1,16; 3,66]; p-Wert: 0,0134; ZS-003: HR [95%-KI]: 1,64 [1,28; 2,12]; p-Wert: 0,0001). Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen

einer Normokaliämie betrug in der Studie ZS-002 im SZC-Arm 0,5 Stunden und im Placebo-Arm 2,0 Stunden. Für die Studie ZS-002 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,70 [0,96; 2,99]; p-Wert: 0,0673).

Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L betrug in der Studie ZS-002 im SZC-Arm 7,6 Stunden und im Placebo-Arm 37,8 Stunden. In der Studie D9482C00002 betrug die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L im SZC-Arm 2,9 Stunden, im Placebo-Arm 4,1 Stunden. In der Studie ZS-003 betrug die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L im SZC-Arm 22,8 Stunden, im Placebo-Arm 24,8 Stunden. Es zeigt sich hinsichtlich der Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L für alle drei Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC (ZS-002: HR [95%-KI]: 2,19 [1,19; 4,02]; p-Wert: 0,0118; D9482C00002: HR [95%-KI]: 2,30 [1,28; 4,12]; p-Wert: 0,0051; ZS-003: HR [95%-KI]: 1,98 [1,52; 2,58]; p-Wert: <0,0001).

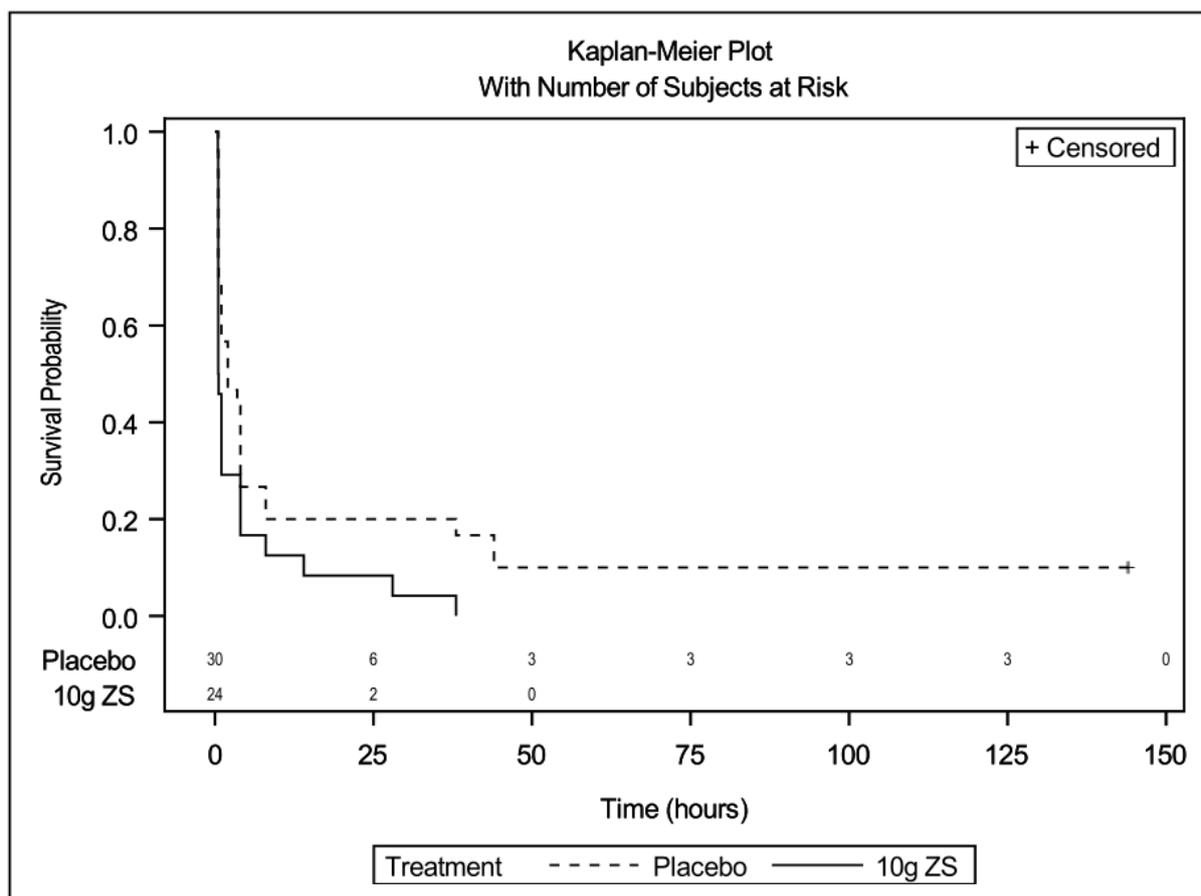


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (ZS-002 – Korrekturphase)

ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

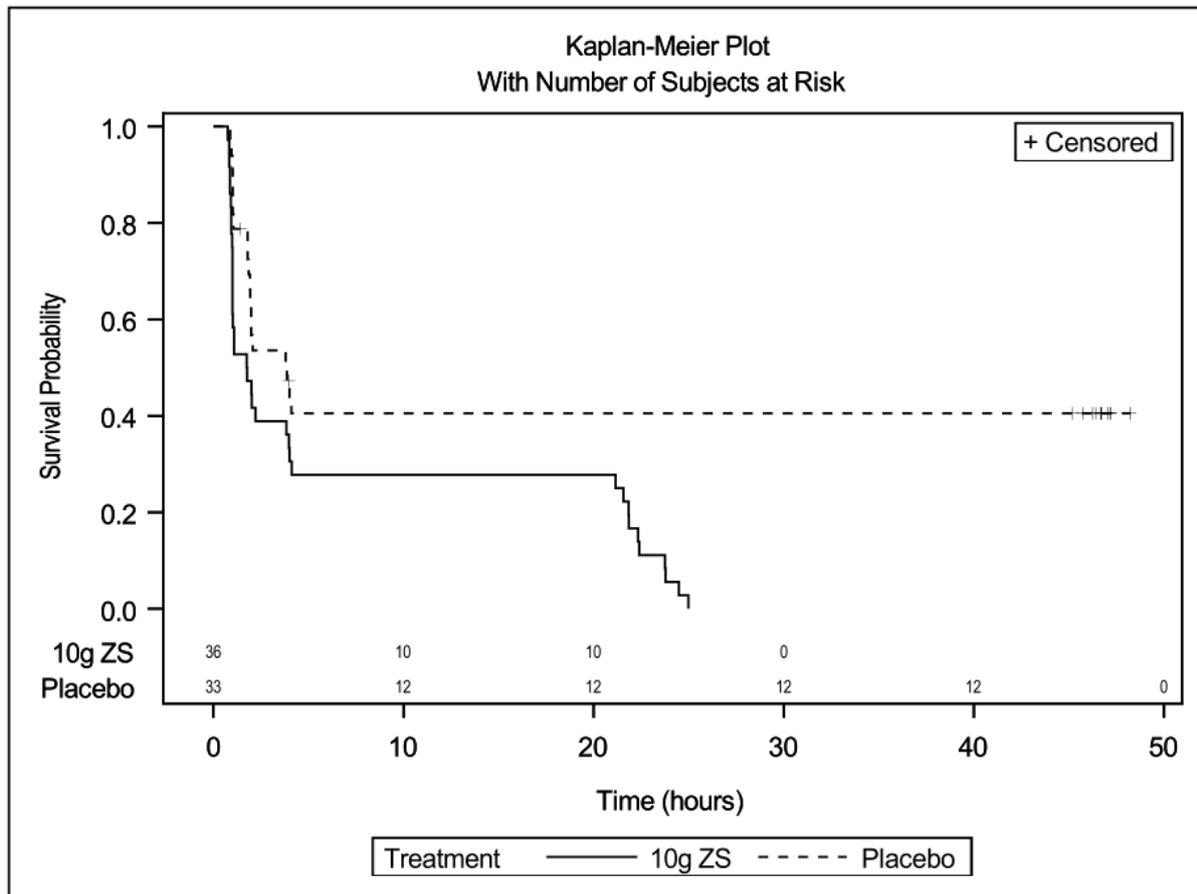


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (D9482C00002 – Korrekturphase)

ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

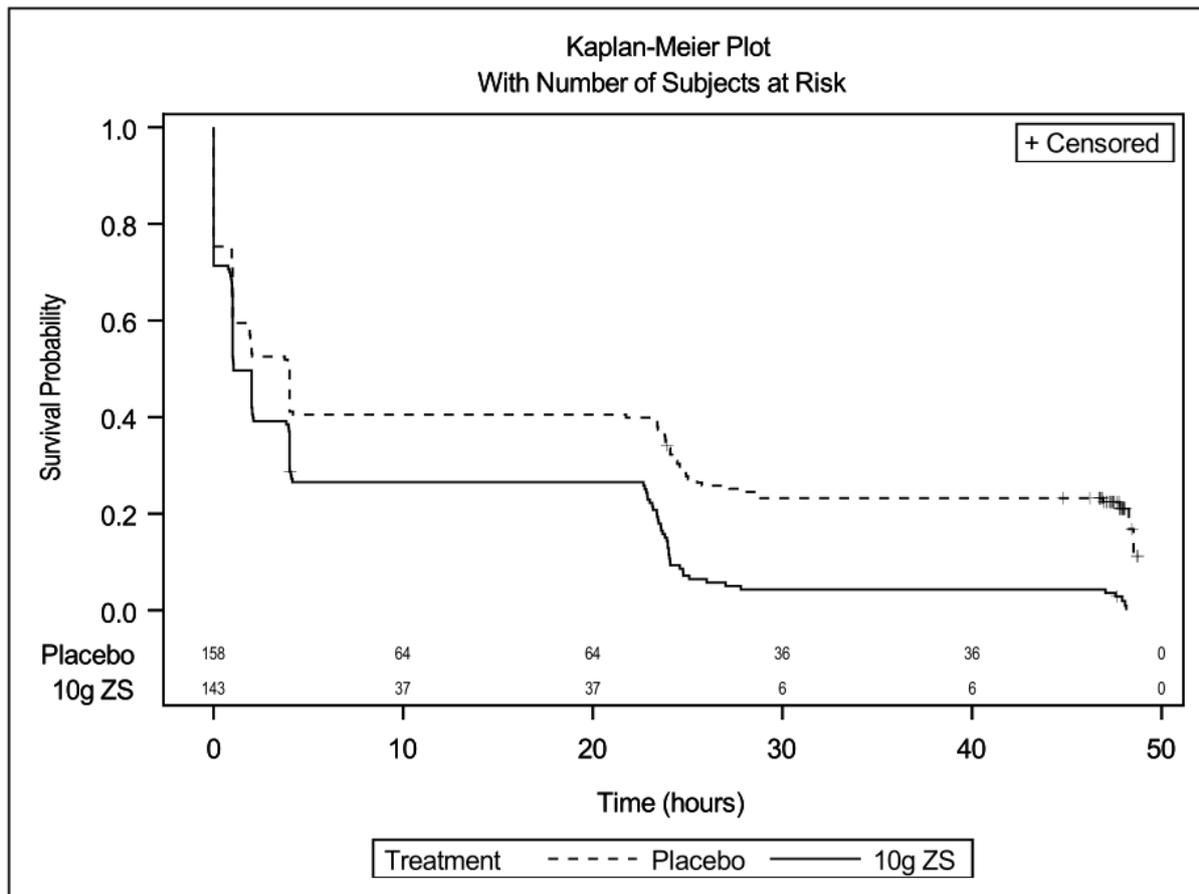


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (ZS-003 – Korrekturphase)

ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

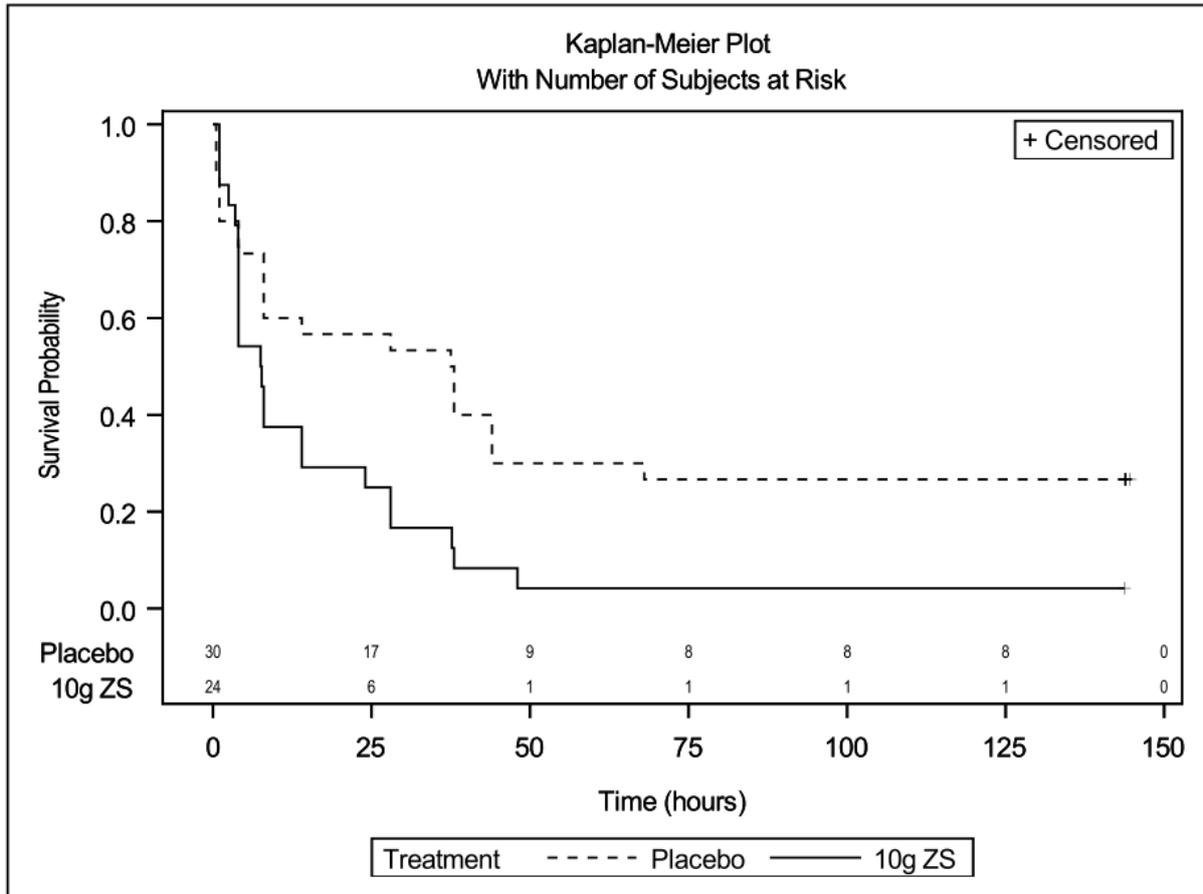


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (ZS-002 – Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

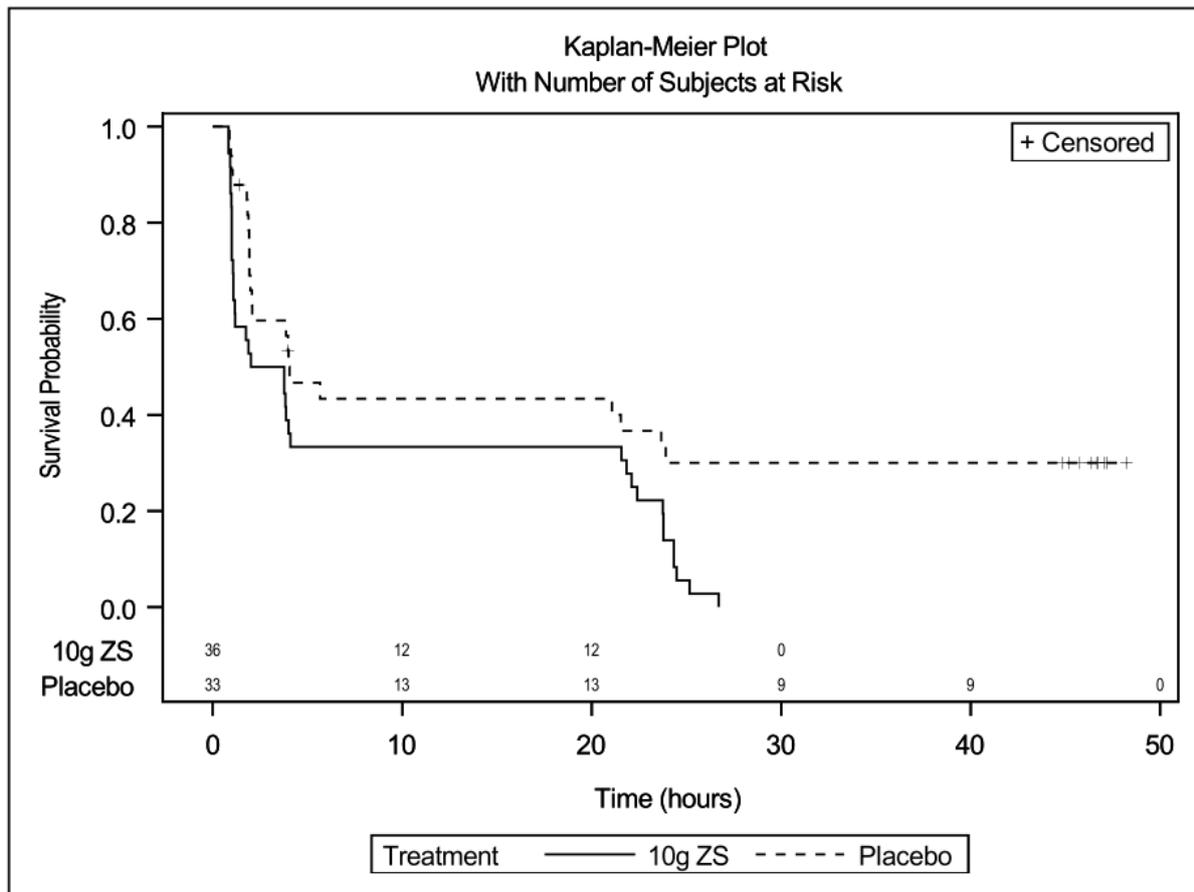


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (D9482C00002 – Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

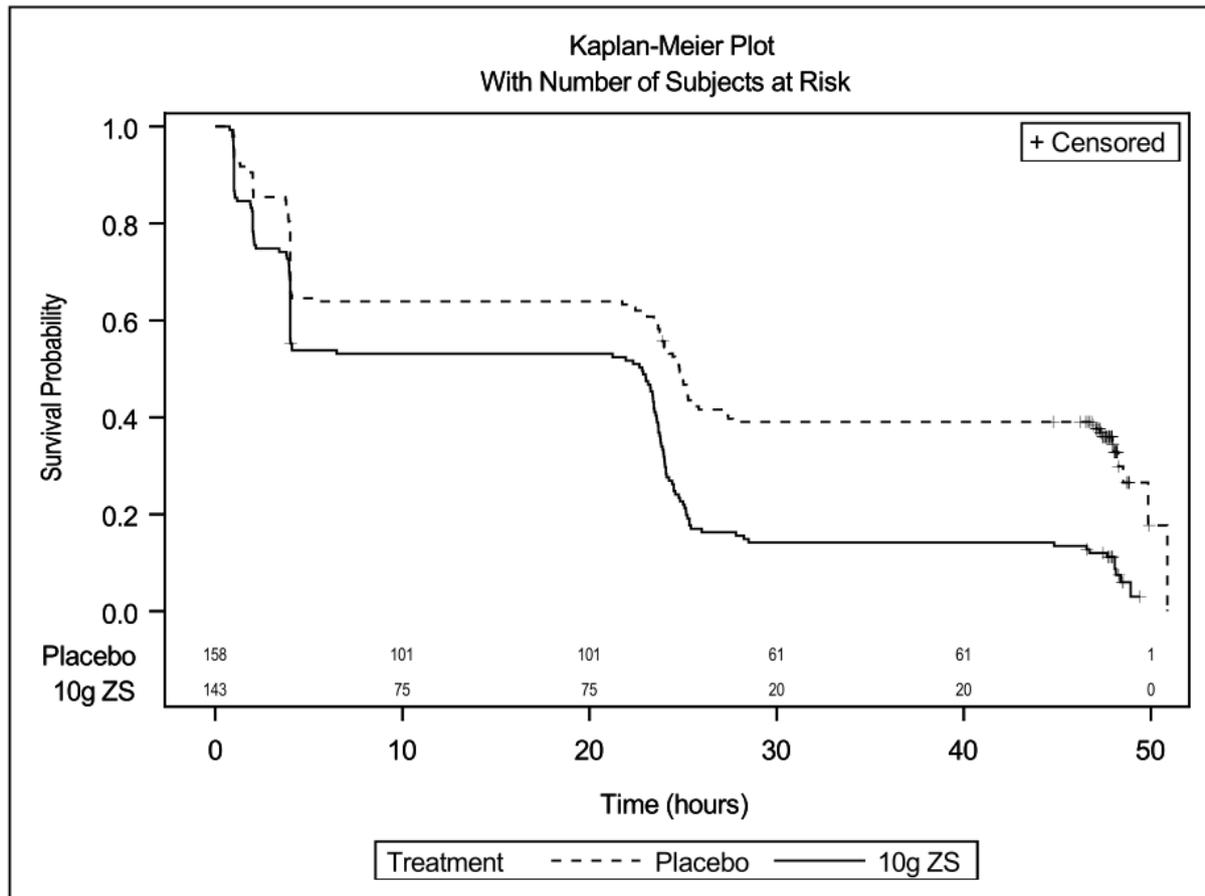


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (ZS-003 – Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Normalisierung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden							
ZS-002	24	20 (83,3)	30	14 (46,7)	1,79 [0,90; 3,54] 0,0961	5,71 [1,57; 20,78] 0,0081	36,7 [-7,3; 80,6] 0,1020
D9482C00002	36	33 (91,7)	31	5 (16,1)	5,46 [2,11; 14,10] 0,0005	58,57 [11,98; 286,25] <0,0001	73,7 [34,9; 112,4] 0,0002

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
ZS-003	140	121 (86,4)	157	75 (47,8)	1,78 [1,33; 2,38] <0,0001	7,53 [4,11; 13,82] <0,0001	39,3 [20,0; 58,6] <0,0001
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie erreicht hatten							
ENERGIZE	24	3 (12,5)	30	2 (6,7)	2,57 [0,33; 19,93] 0,3665	2,96 [0,32; 27,62] 0,3420	6,0 [-326,8; 338,7] 0,9720
Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben							
ENERGIZE	32	2 (6,3)	36	2 (5,6)	7,50 [0,12; 457,35] 0,3365	8,78 [0,08; 979,29] 0,3665	NB
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben							
ENERGIZE	24	13 (54,2)	30	4 (13,3)	4,54 [1,43; 14,42] 0,0103	10,46 [2,36; 46,45] 0,0020	44,3 [10,6; 77,9] 0,0099
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben							
ENERGIZE	24	19 (79,2)	30	13 (43,3)	1,82 [0,88; 3,76] 0,1055	5,76 [1,48; 22,53] 0,0118	35,7 [-10,4; 81,8] 0,1289
a: OR, RR und RD wurden anhand eines Modells mit folgenden Effekten berechnet: Behandlungsgruppe und sK-Spiegel zu Studienbeginn. KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für Normalisierung des sK-Spiegels aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie erreicht haben^b							
ENERGIZE	32	3 (9,4)	36	2 (5,6)	1,69 [0,30; 9,47]; 0,5521	1,76 [0,27; 11,26]; 0,5512	3,8 [-8,7; 16,4]; 0,5514

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben^b							
ENERGIZE	32	13 (40,6)	36	4 (11,1)	3,66 [1,33; 10,08]; 0,0123	5,47 [1,56; 19,22]; 0,0080	29,5 [9,6; 49,4]; 0,0036
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben^b							
ENERGIZE	32	19 (59,4)	36	13 (36,1)	1,64 [0,98; 2,77]; 0,0611	2,59 [0,97; 6,89]; 0,0574	23,3 [0,1; 46,4]; 0,0488
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell, p-Werte sind zweiseitig (eigene Berechnung).</p> <p>b: Für PatientInnen, für die keine beobachteten Werte zu Studienende vorlagen, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie Non-Responder waren.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>							

In der Studie ZS-002 lag der Anteil normokaliämischer PatientInnen im SZC-Behandlungsarm bei 83,3% (20 von 24 PatientInnen), im Placebo-Arm lag dieser bei 46,7% (14 von 30 PatientInnen). Es zeigt sich für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,79 [0,90; 3,54]; p-Wert: 0,0961). In der Studie D9482C00002 lag der Anteil normokaliämischer PatientInnen nach 48 Stunden im SZC-Behandlungsarm bei 91,7% (33 von 36 PatientInnen), im Placebo-Arm lag dieser bei 16,1% (5 von 31 PatientInnen). Es zeigt sich für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 5,46 [2,11; 14,10]; p-Wert: 0,0005). In der Studie ZS-003 lag der Anteil normokaliämischer PatientInnen nach 48 Stunden im SZC-Behandlungsarm bei 86,4% (121 von 140 PatientInnen), im Placebo-Arm lag dieser bei 47,8% (75 von 157 PatientInnen). Es zeigt sich für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 1,78 [1,33; 2,38]; p-Wert: <0,0001).

Im SZC-Behandlungsarm der Studie ENERGIZE wiesen 12,5% und im Placebo-Behandlungsarm 6,7% der PatientInnen eine Normokaliämie zum Ende der Therapie auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,57 [0,33; 19,93]; p-Wert: 0,3665).

Hinsichtlich des Anteils an PatientInnen, deren sK-Spiegel unter 6,0 mmol/L zwischen einer und vier Stunden und unter 5,0 mmol/L nach vier Stunden lag, und die in den ersten vier

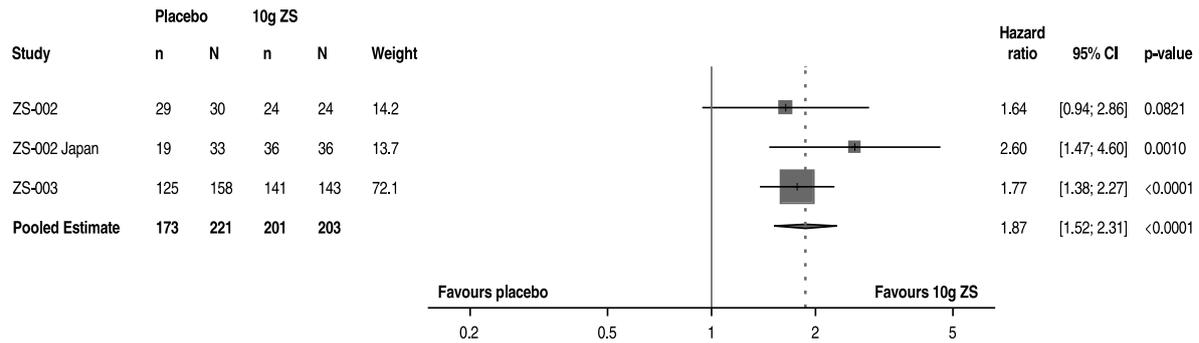
Stunden keine zusätzliche kaliumsenkende Therapie außer einer initialen Insulinbehandlung erhalten haben, zeigt sich in der Studie ENERGIZE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 7,50 [0,12; 457,35]; p-Wert: 0,3365).

Für den Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben, wiesen 54,2% der PatientInnen in der SZC-Behandlungsgruppe zum Ende der Therapie einen sK-Spiegel unter 5,5 mmol/L auf, während es in der Placebo-Behandlungsgruppe nur 13,3% der PatientInnen waren. Es zeigt sich für die Studie ENERGIZE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der SZC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 4,54 [1,43; 14,42]; p-Wert: 0,0103). Auch unter Berücksichtigung der PatientInnen mit fehlenden Werten als Non-Responder zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 3,66 [1,33; 10,08]; p-Wert: 0,0123).

Einen sK-Spiegel unter 6,0 mmol/L erreichten in der Studie ENERGIZE zum Ende der Therapie 79,2% der PatientInnen der SZC-Behandlungsgruppe bzw. 43,3% der Placebo-Behandlungsgruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,82 [0,88; 3,76]; p-Wert: 0,1055).

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.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die RCT ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, sodass eine Meta-Analyse durchführbar ist.

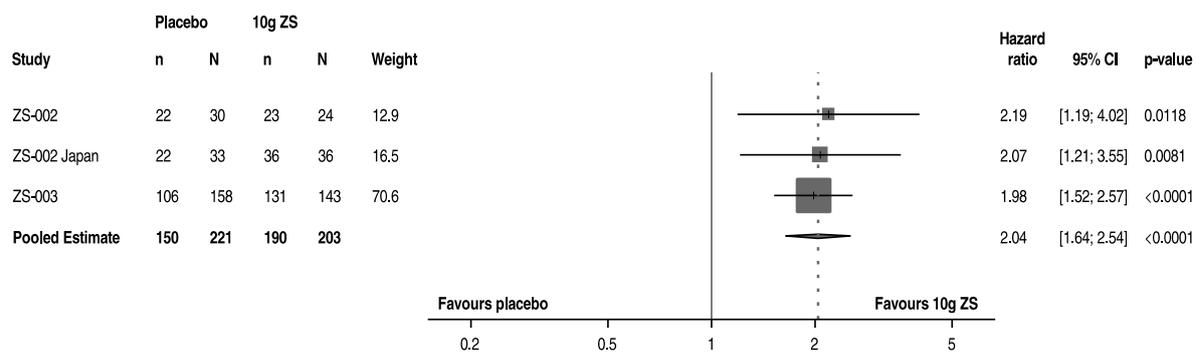


Study interaction p-value 0.3321

Abbildung 17: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Für die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) liegt keine statistische Heterogenität vor (p-Wert: 0,3321), weshalb die Ergebnisse der Einzelstudien quantitativ kombiniert werden können. Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie betrug im SZC-Arm 1,0 Stunde, im Placebo-Arm 3,8 Stunden. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse der Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie einen statistisch signifikanten Vorteil der SZC-Behandlung gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 1,87 [1,52; 2,31]; p-Wert: <0,0001).



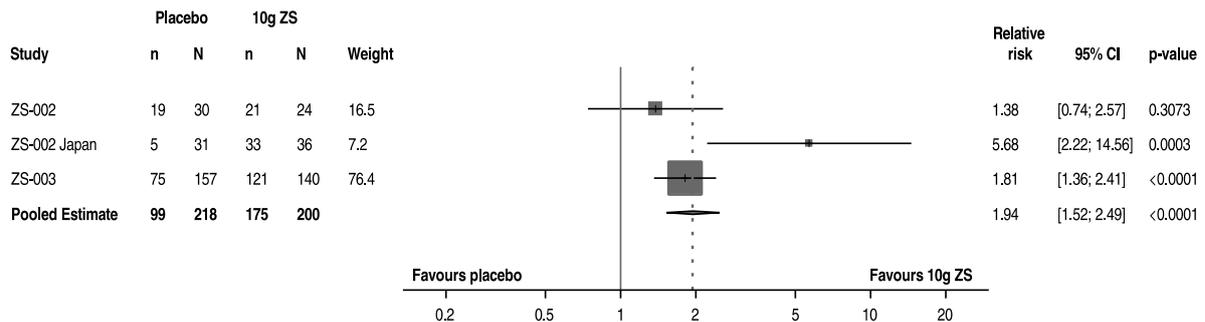
Study interaction p-value 0.6981

Abbildung 18: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Für die Analyse der Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L liegt keine statistische Heterogenität vor (p-Wert: 0,6981), weshalb die Ergebnisse

der Einzelstudien quantitativ kombiniert werden können. Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L betrug im SZC-Arm 6,5 Stunden, im Placebo-Arm 24,5 Stunden. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse der Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L einen statistisch signifikanten Vorteil der SZC-Behandlung gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 2,04 [1,64; 2,54]; p-Wert: <0,0001).



Study interaction p-value 0.0422

Significant heterogeneity between the studies; validity of pooled relative risk is questionable.

Abbildung 19: Meta-Analyse zum Endpunkt Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden, konnten die Ergebnisse der Einzelstudien trotz Vorliegen von statistischer Heterogenität (p-Wert: 0,0422) aufgrund ihres konsistenten Effekts, der sich lediglich in der Ausprägung unterscheidet, zusammengefasst werden. Im SZC-Behandlungsarm lag der Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden bei 87,5%, im Placebo-Arm lag dieser bei 45,4%. Es zeigt sich nach 48 Stunden ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der SZC-Behandlungsgruppe (RR [95% -KI]: 1,94 [1,52; 2,49]; p-Wert: <0,0001).

4.3.1.3.1.2.3 Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie – RCT (Korrekturphase)

Studie	Operationalisierung
ENERGIZE	<p>Der Endpunkt wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung (bzw. zwischen Stunde 4 bis 24) zusätzlich eine der folgenden kaliumsenkenden Therapien erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweite Insulin+Glucose Anwendung • Beta-Agonist • Diuretika • Dialyse • Natriumhydrogencarbonat • Kaliumbinder <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS.</p>
FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENERGIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse

wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-54: Ergebnisse für zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten							
ENERGIZE	32	5 (15,6)	36	11 (30,6)	0,49 [0,13; 1,85] 0,2914	0,40 [0,09; 1,77] 0,2281	-11,3 [-32,9; 10,2] 0,3028
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten							
ENERGIZE	32	13 (40,6)	36	16 (44,4)	0,92 [0,44; 1,92] 0,8160	0,84 [0,30; 2,36] 0,7410	-4,0 [-40,7; 32,7] 0,8317
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

In der SZC-Behandlungsgruppe erhielten 15,6% und in der Placebo-Behandlungsgruppe 30,6% der PatientInnen in den ersten 4 Stunden eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie. Für den Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,49 [0,13; 1,85]; p-Wert: 0,2914).

Hinsichtlich des Anteils an PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten, zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,92 [0,44; 1,92]; p-Wert: 0,8160).

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.

Da für die vorliegende Analyse nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.2.4 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – RCT (Korrekturphase)

Studie	Operationalisierung
ZS-002	<p>Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE^a - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führten - Raten an UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> o Harnwegsinfekte o Anämie - UE nach SOC und PT^b - SUE^a nach SOC und PT^c - Schwere UE nach SOC und PT^c - Nicht-schwere UE nach SOC und PT^b - Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT^d <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem SAS. In die Analysen gehen alle UE ein, die bis Studienende auftraten.</p>
D9482C0000 2	<p>Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE^a - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führten - UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> o Ödembedingte Ereignisse o Herzinsuffizienz o Hypertonie - UE nach SOC und PT^b - SUE^a nach SOC und PT^c - Schwere UE nach SOC und PT^c - Nicht-schwere UE nach SOC und PT^b - Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT^d <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem SAS. In die Analysen gehen alle UE ein, die bis Studienende auftraten.</p>

Studie	Operationalisierung
ZS-003	<p>Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE^a - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führten - UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> o Harnwegsinfekte - UE nach SOC und PT^b - SUE^a nach SOC und PT^c - Schwere UE nach SOC und PT^c - Nicht-schwere UE nach SOC und PT^b - Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT^d <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem SAS. In die Analysen gehen alle UE ein, die bis Ende der Korrekturphase der Studie auftraten^e.</p>
ENERGIZE	<p>Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE^a - Gesamtrate schwerer UE - Gesamtrate nicht-schwerer UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - UE, die zum Tod führten - Raten an UE von speziellem Interesse (differenziert nach Schweregraden): <ul style="list-style-type: none"> o Hypokaliämie o Hypoglykämie - UE nach SOC und PT^b - SUE^a nach SOC und PT^c - Schwere UE nach SOC und PT^c - Nicht-schwere UE nach SOC und PT^b - Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT^d <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem SAS. In die Analysen gehen alle UE ein, die bis Studienende auftraten.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Schwerwiegend ist ein UE, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt.</p> <p>b: Eine Darstellung erfolgt, wenn bei mindestens 10% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung, wenn bei mindestens 10 PatientInnen und bei mindestens 1% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>c: Eine Darstellung erfolgt, wenn bei mindestens 5% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung, wenn bei mindestens 10 PatientInnen und bei mindestens 1% der PatientInnen in einem Studienarm ein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>d: UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, werden in Anhang 4-G vollumfänglich, aber nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>e: Aufgrund der nach der Korrekturphase der Studie geplanten Erhaltungsphase konnten lediglich die unerwünschten Ereignisse in die Analyse eingeschlossen werden, die während der Behandlung der Korrekturphase aufgetreten sind.</p> <p>PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZS-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9482C00002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZS-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENERGIZE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor.

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 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Gesamtrate UE							
ZS-002	24	7 (29,2)	30	3 (10,0)	2,92 [0,84; 10,09] 0,0910	3,71 [0,84; 16,32] 0,0833	19,17 [-1,95; 40,28] 0,0752
D9482C000 02	36	5 (13,9)	33	1 (3,0)	4,58 [0,56; 37,22] 0,1542	5,16 [0,57; 46,73] 0,1443	10,86 [-1,86; 23,58] 0,0943
ZS-003	143	17 (11,9)	158	17 (10,8)	1,10 [0,59; 2,08] 0,7575	1,12 [0,55; 2,29] 0,7575	1,13 [-6,05; 8,30] 0,7579
ENERGIZE	29	9 (31,0)	33	11 (33,3)	0,93 [0,45; 1,92] 0,8470	0,90 [0,31; 2,62] 0,8468	-2,30 [-25,58; 20,99] 0,8466
Gesamtrate SUE							
ZS-002	24	0 (0)	30	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
D9482C000 02	36	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
ZS-003	143	0 (0)	158	1 (0,6)	0,37 [0,02; 8,96] 0,5395	0,37 [0,01; 9,05] 0,5391	-0,63 [-1,87; 0,60] 0,3158
ENERGIZE	29	2 (6,9)	33	4 (12,1)	0,57 [0,11; 2,88] 0,4957	0,54 [0,09; 3,17] 0,4928	-5,22 [-19,68; 9,23] 0,4788
Gesamtrate schwerer UE							
ZS-002	24	0 (0)	30	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
D9482C000 02	36	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
ZS-003	143	1 (0,7)	158	0 (0)	3,31 [0,14; 80,67] 0,4622	3,34 [0,13; 82,57] 0,4617	0,70 [-0,67; 2,07] 0,3156
ENERGIZE	29	2 (6,9)	33	4 (12,1)	0,57 [0,11; 2,88] 0,4957	0,54 [0,09; 3,17] 0,4928	-5,22 [-19,68; 9,23] 0,4788
Gesamtrate nicht-schwerer UE							
ZS-002	24	7 (29,2)	30	3 (10)	2,92 [0,84; 10,09] 0,0910	3,71 [0,84; 16,32] 0,0833	19,17 [-1,95; 40,28] 0,0752
D9482C000 02	36	5 (13,9)	33	1 (3,0)	4,58 [0,56; 37,22] 0,1542	5,16 [0,57; 46,73] 0,1443	10,86 [-1,86; 23,58] 0,0943
ZS-003	143	16 (11,2)	158	17 (10,8)	1,04 [0,55; 1,98] 0,9052	1,04 [0,51; 2,15] 0,9052	0,43 [-6,64; 7,50] 0,9053
ENERGIZE	29	9 (31,0)	33	8 (24,2)	1,28 [0,57; 2,88] 0,5507	1,41 [0,46; 4,31] 0,5505	6,79 [-15,51; 29,09] 0,5505
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE							
ZS-002	24	0 (0)	30	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
D9482C000 02	36	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
ZS-003	143	1 (0,7)	158	1 (0,6)	1,10 [0,07; 17,50] 0,9436	1,11 [0,07; 17,84] 0,9436	0,07 [-1,78; 1,91] 0,9437
ENERGIZE	29	0 (0)	33	1 (3,0)	0,38 [0,02; 8,93] 0,5463	0,37 [0,01; 9,37] 0,5444	-3,03 [-8,88; 2,82] 0,3099
UE, die zum Tod führten							
ZS-002	24	0 (0)	30	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
D9482C000 02	36	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
ZS-003	143	0 (0)	158	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
ENERGIZE	29	0 (0)	33	1 (3,0)	0,38 [0,02; 8,93] 0,5463	0,37 [0,01; 9,37] 0,5444	-3,03 [-8,88; 2,82] 0,3099
UE von speziellem Interesse: Harnwegsinfekte							
ZS-002	24	1 (4,2)	30	0 (0)	3,72 [0,16; 87,42] 0,4147	3,89 [0,15; 99,97] 0,4117	4,17 [-3,83; 12,16] 0,3070
D9482C000 02	36	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
ZS-003	143	0 (0)	158	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
UE von speziellem Interesse: Hypokaliämie							
ENERGIZE	29	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
SUE von speziellem Interesse: Hypokaliämie							
ENERGIZE	29	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
Schwere UE von speziellem Interesse: Hypokaliämie							
ENERGIZE	29	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
Nicht-schwere UE von speziellem Interesse: Hypokaliämie							
ENERGIZE	29	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
UE von speziellem Interesse: Hypoglykämie							
ENERGIZE	29	4 (13,8)	33	3 (9,1)	1,52 [0,37; 6,22] 0,5626	1,60 [0,33; 7,83] 0,5619	4,70 [-11,23; 20,63] 0,5629

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
SUE von speziellem Interesse: Hypoglykämie							
ENERGIZE	29	0 (0)	33	0 (0)	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB
Schwere UE von speziellem Interesse: Hypoglykämie							
ENERGIZE	29	1 (3,4)	33	0 (0)	3,40 [0,14; 80,36] 0,4482	3,53 [0,14; 89,98] 0,4458	3,45 [-3,19; 10,09] 0,3088
Nicht-schwere UE von speziellem Interesse: Hypoglykämie							
ENERGIZE	29	3 (10,3)	33	3 (9,1)	1,14 [0,25; 5,21] 0,8677	1,15 [0,21; 6,22] 0,8677	1,25 [-13,55; 16,05] 0,8681
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell, p-Werte sind zweiseitig (eigene Berechnung).							
KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis							

In der Studie ZS-002 trat bei 29,2% der PatientInnen in der SZC-Gruppe ein unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu 10,0% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,92 [0,84; 10,09]; p-Wert: 0,0910). In der Studie D9482C00002 trat bei 13,9% der PatientInnen in der SZC-Gruppe ein unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu 3,0% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 4,58 [0,56; 37,22]; p-Wert: 0,1542). In der Studie ZS-003 trat bei 11,9% der PatientInnen in der SZC-Gruppe ein unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu 10,8% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,59; 2,08]; p-Wert: 0,7575). Bei 31,0% der PatientInnen der SZC-Gruppe in der Studie ENERGIZE trat ein unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu 33,3% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie ENERGIZE (RR [95%-KI]: 0,93 [0,45; 1,92]; p-Wert: 0,8470).

Bei der Gesamtrate SUE traten in keinem der Behandlungsarme der Studien ZS-002 und D9482C00002 Ereignisse auf. In der Studie ZS-003 trat ein Ereignis im Placebo-Arm auf (0,6%) und kein Ereignis im SZC-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,37 [0,02; 8,96]; pWert: 0,5395). Bei der Gesamtrate SUE trat bei 6,9% der PatientInnen der SZC-Gruppe in der Studie ENERGIZE ein Ereignis auf und bei 12,1% der PatientInnen der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie ENERGIZE (RR [95%-KI]: 0,57 [0,11; 2,88]; p-Wert: 0,4957).

Bei der Gesamtrate der schweren UE traten in keinem der Behandlungsarme der Studien ZS-002 und D9482C00002 Ereignisse auf. Hinsichtlich der schweren UE zeigt sich in der Studie ZS-003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 3,31 [0,14; 80,67]; p-Wert: 0,4622). Es trat lediglich bei einer Person der SZC-Gruppe ein Ereignis (0,7%) auf. Bei 6,9% der PatientInnen der SZC-Gruppe in der Studie ENERGIZE bzw. bei 12,1% der PatientInnen der Placebo-Gruppe trat ein schweres UE auf. Hinsichtlich der schweren UE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie ENERGIZE (RR [95%-KI]: 0,57 [0,11; 2,88]; p-Wert: 0,4957).

Bei den nicht-schweren UE zeigt sich sowohl für die Studie ZS-002, D9482C00002 als auch für die Studie ZS-003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ZS-002 RR [95%-KI]: 2,92 [0,84; 10,09]; p-Wert: 0,0910; D9482C00002 4,58 [0,56; 37,22]; p-Wert: 0,1542; ZS-003 RR [95%-KI]: 1,04 [0,55; 1,98]; p-Wert: 0,9052). Bei den nicht-schweren UE der Studie ENERGIZE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,28 [0,57; 2,88]; p-Wert: 0,5507).

Sowohl in der Studie ZS-002 als auch in der Studie D9482C00002 brach in keinem der Behandlungsarme ein Patient/eine Patientin die Behandlung ab. Sowohl im SZC-Arm als auch im Placebo-Arm der Studie ZS-003 brach jeweils ein Patient/eine Patientin (0,7% im SZC-Arm, 0,6% im Placebo-Arm) die Behandlung ab. Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE zeigt sich weder für die Studie ZS-002, D9482C00002 noch für die Studie ZS-003 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ZS-002 und D9482C00002 RR [95%-KI]: nicht berechenbar; ZS-003 RR [95%-KI]: 1,10 [0,07; 17,50]; p-Wert: 0,9436). Kein Patient/keine Patientin der SZC-Gruppe in der Studie ENERGIZE bzw. ein Patient/eine Patientin der Placebo-Gruppe brach die Behandlung ab. Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie ENERGIZE (RR [95%-KI]: 0,38 [0,02; 8,93]; p-Wert: 0,5463).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten in den Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 bei keinen PatientInnen auf. In der Studie ENERGIZE traten bei keinen PatientInnen der SZC-Gruppe und bei einer Person der Placebo-Gruppe unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, auf. Es zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie ZS-002 trat im SZC-Arm ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Harnwegsinfekte) auf bzw. kein Ereignis im Placebo-Arm. In der Studie D9482C00002 und in der ZS-003 trat in keinem der beiden Arme ein Ereignis auf. Für keine der Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ZS-002: RR [95%-KI]: 3,72 [0,16; 87,42]; p-Wert: 0,4147; D9482C00002 und ZS-003: RR [95%-KI]:

nicht berechenbar). In der Studie ENERGIZE traten bei keinem der PatientInnen Hypokaliämien auf. Bei 13,8% der PatientInnen der SZC-Gruppe bzw. bei 9,1% der PatientInnen der Placebo-Gruppe trat in der Studie ENERGIZE Hypoglykämien auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie ENERGIZE (RR [95%-KI]: 1,52 [0,37; 6,22]; p-Wert: 0,5626).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
ZS-002	24	4 (16,7)	30	2 (6,7)	2,50 [0,50; 12,51] 0,2647	2,80 [0,47; 16,80] 0,2600	10,00 [-7,38; 27,38] 0,2594
ENERGIZE	29	4 (13,8)	33	2 (6,1)	2,28 [0,45; 11,53] 0,3205	2,48 [0,42; 14,67] 0,3165	7,73 [-7,23; 22,69] 0,3110
PT: Erbrechen							
ZS-002	24	3 (12,5)	30	1 (3,3)	3,75 [0,42; 33,80] 0,2387	4,14 [0,40; 42,66] 0,2322	9,17 [-5,54; 23,87] 0,2219
PT: Übelkeit							
ENERGIZE	29	3 (10,3)	33	2 (6,1)	1,71 [0,31; 9,52] 0,5419	1,79 [0,28; 11,53] 0,5409	4,28 [-9,47; 18,04] 0,5415
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
ENERGIZE	29	5 (15,2)	33	5 (17,2)	1,14 [0,37; 3,54] 0,8234	1,17 [0,30; 4,52] 0,8235	2,09 [-16,31; 20,49] 0,8239
PT: Hypoglykämie							
ENERGIZE	29	4 (13,8)	33	3 (9,1)	1,52 [0,37; 6,22] 0,5626	1,60 [0,33; 7,83] 0,5619	4,70 [-11,23; 20,63] 0,5629
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
ENERGIZE	29	3 (10,3)	33	1 (3,0)	3,41 [0,38; 31,04] 0,2757	3,69 [0,36; 37,63] 0,2701	7,31 [-5,22; 19,85] 0,2527

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell, p-Werte sind zweiseitig (eigene Berechnung).							
MedDRA Version 21.0							
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zeigen sich auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
ENERGIZE	29	0 (0,0)	33	2 (6,1)	0,23 [0,01; 4,54] 0,3316	0,21 [0,01; 4,64] 0,3255	-6,06 [-14,20; 2,08] 0,1445
PT: Hyperkaliämie							
ENERGIZE	29	0 (0,0)	33	2 (6,1)	0,23 [0,01; 4,54] 0,3316	0,21 [0,01; 4,64] 0,3255	-6,06 [-14,20; 2,08] 0,1445
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell, p-Werte sind zweiseitig (eigene Berechnung).							
MedDRA Version 21.0							
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse zeigen sich auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
ZS-002	24	4 (16,7)	30	2 (6,7)	2,50 [0,50; 12,51] 0,2647	2,80 [0,47; 16,80] 0,2600	10,00 [-7,38; 27,38] 0,2594
ENERGIZE	29	4 (13,8)	33	2 (6,1)	2,28 [0,45; 11,53] 0,3205	2,48 [0,42; 14,67] 0,3165	7,73 [-7,23; 22,69] 0,3110
PT: Erbrechen							
ZS-002	24	3 (12,5)	30	1 (3,3)	3,75 [0,42; 33,80] 0,2387	4,14 [0,40; 42,66] 0,2322	9,17 [-5,54; 23,87] 0,2219
PT: Übelkeit							
ENERGIZE	29	3 (10,3)	33	2 (6,1)	1,71 [0,31; 9,52] 0,5419	1,79 [0,28; 11,53] 0,5409	4,28 [-9,47; 18,04] 0,5415
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
ENERGIZE	29	4 (13,8)	33	4 (13,8)	1,14 [0,31; 4,15] 0,8447	1,16 [0,26; 5,12] 0,8448	1,67 [-15,11; 18,45] 0,8452
PT: Hypoglykämie							
ENERGIZE	29	3 (10,3)	33	3 (9,1)	1,14 [0,25; 5,21] 0,8677	1,15 [0,21; 6,22] 0,8677	1,25 [-13,55; 16,05] 0,8681
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell, p-Werte sind zweiseitig (eigene Berechnung).							
MedDRA Version 21.0							
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat							

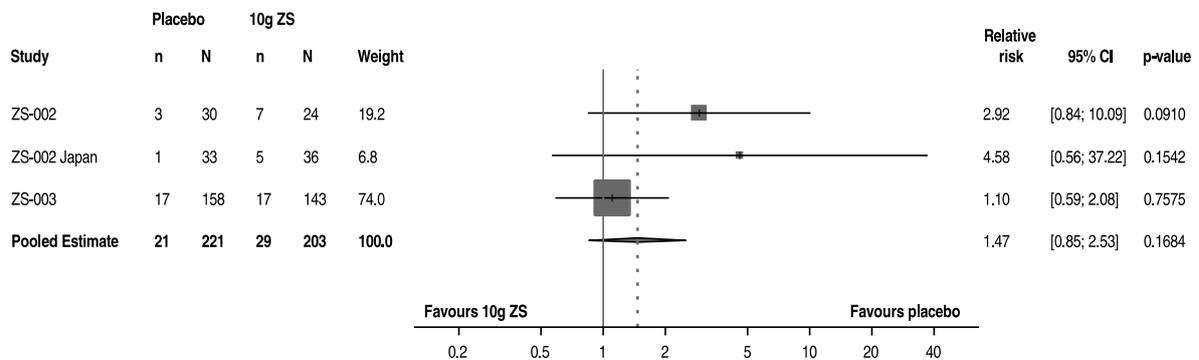
Hinsichtlich der nicht-schweren unerwünschten Ereignisse zeigen sich auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die RCT ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, sodass eine Meta-Analyse durchführbar ist. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist jedoch eine Zusammenfassung außer für die Gesamtrate UE und der Gesamtrate nicht-schwerer UE nicht sinnvoll.

Ergebnisse der Meta-Analysen für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Korrekturphase) mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

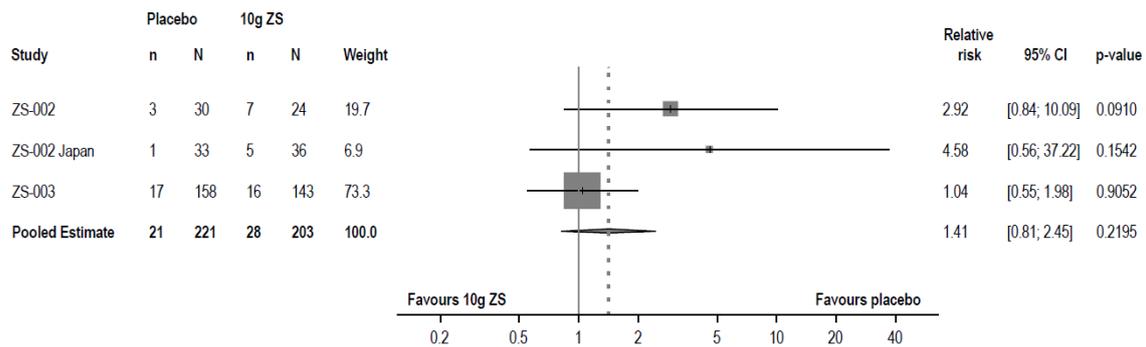


Study interaction p-value 0.2140

Abbildung 20: Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Korrekturphase)

ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse liegt keine statistische Heterogenität vor (p -Wert: 0,2140), weshalb die Ergebnisse der Einzelstudien quantitativ kombiniert werden können. Im SZC-Behandlungsarm lag der Anteil der PatientInnen mit unerwünschtem Ereignis bei 14,3%, im Placebo-Arm lag dieser bei 9,5%. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,47 [0,85; 2,53]; p -Wert: 0,1684) (siehe Abbildung 20).



Study interaction p-value 0.1834

Abbildung 21: Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtrate nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse (Korrekturphase)

ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Für die Gesamtrate nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse liegt ebenfalls keine statistische Heterogenität vor (p-Wert: 0,1834). Deshalb können die Ergebnisse der Einzelstudien quantitativ kombiniert werden. Im SZC-Behandlungsarm lag der Anteil der PatientInnen mit unerwünschtem Ereignis bei 13,8%, im Placebo-Arm lag dieser bei 9,5%. Im Rahmen der Meta-Analyse zeigt sich analog zu den Einzelstudienresultaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,41 [0,81; 2,45]; p-Wert: 0,2195) (siehe Abbildung 21).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

4.3.1.3.2.1 Dialysepflichtige PatientInnen

Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Dialysepflichtige PatientInnen)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	Region
DIALIZE				
Kontrollierter sK-Spiegel				
Anteil der PatientInnen, die bei mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten	○	○	○	○
Notwendigkeit einer dringenden Intervention				
Anteil der PatientInnen, die eine dringende Intervention zur Reduktion des sK-Spiegels gemäß lokalen Vorgaben benötigten	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration				
Anteil der PatientInnen, deren Dialysat-Kalium-Konzentration zum Ende der Studie gegenüber der Konzentration zu Studienbeginn erhöht werden konnte	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Gesamtrate schwerer UE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Gesamtrate nicht-schwerer UE	○	○	○	○
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
UE, die zum Tod führten	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	○	○	○	○

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	Region
DIALIZE				
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Da in keiner der betrachteten Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>LIDI: Langes interdialytisches Intervall; n. d.: Nicht durchgeführt; PT: Preferred Term; sK: Serumkalium; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-62 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 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Dialysepflichtige PatientInnen)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	Region
DIALIZE				
Kontrollierter sK-Spiegel				
Anteil der PatientInnen, die bei mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten	NB	NB	NB	NB
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	0,0386	0,3097	0,9160	0,7076
Gesamtrate nicht-schwerer UE	0,0496	0,3982	0,9477	0,9217
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,5563	0,4598	0,5034	0,2048
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,5563	0,4598	0,5034	0,2048
<p>a: Da in keiner der betrachteten Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>LIDI: Langes interdialytisches Intervall; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; sK: Serumkalium; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

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.

4.3.1.3.2.1.1 Kontrollierter sK-Spiegel

Für den Endpunkt kontrollierter sK-Spiegel zeigt sich in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.1.2 Notwendigkeit einer dringenden Intervention

Für den Endpunkt Notwendigkeit einer dringenden Intervention wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (<10 Ereignisse) keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.1.3 Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration

Für den Endpunkt Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (<10 Ereignisse) keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.1.4 Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen sowie die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit signifikantem Interaktions-p-Wert dargestellt.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Dialysepflichtige PatientInnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE							
Alter							
<65 Jahre	64	30 (46,9)	53	21 (39,6)	1,18 [0,78; 1,80] 0,4355	1,34 [0,64; 2,81] 0,4315	7,25 [-10,73; 25,22] 0,4289
≥65 Jahre	32	10 (31,3)	46	25 (54,3)	0,58 [0,32; 1,03] 0,0607	0,38 [0,15; 0,98] 0,0461	-23,10 [-44,66; -1,53] 0,0358
Gesamtrate nicht-schwerer UE							
Alter							
<65 Jahre	64	29 (45,3)	53	21 (39,6)	1,14 [0,75; 1,75] 0,5386	1,26 [0,60; 2,64] 0,5360	5,69 [-12,26; 23,64] 0,5344
≥65 Jahre	32	10 (31,3)	46	25 (54,3)	0,58 [0,32; 1,03] 0,0607	0,38 [0,15; 0,98] 0,0461	-23,10 [-44,66; -1,53] 0,0358
RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Hinsichtlich der Gesamtrate UE und der Gesamtrate nicht-schwerer UE ergibt sich für die Subgruppe Alter in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

4.3.1.3.2.2 Korrekturphase

Tabelle 4-64: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analysen der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003

Endpunkt ZS-002 D9482C00002 ZS-003	Alter	Geschlecht	Region ^a	sK-Spiegel zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn	Chronische Nierenerkrankung	Kongestive Herzkrankheit	Diabetes mellitus	RAASi-Medikation zu Studienbeginn
Veränderung des sK-Spiegels									
Veränderung des sK-Spiegels	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Differenz der exponentiellen Änderungsrate	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Normalisierung des sK-Spiegels									
Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel (zwischen	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt ZS-002 D9482C00002 ZS-003	Alter	Geschlecht	Region ^a	sK-Spiegel zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn	Chronische Nierenerkrankung	Kongestive Herzkrankheit	Diabetes mellitus	RAASi-Medikation zu Studienbeginn
3,5 und 5,0 mmol/L) nach 48 Stunden									
Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Gesamtrate schwerer UE	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Gesamtrate nicht-schwerer UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
UE, die zum Tod führten	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse									
Harnwegsinfektionen	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: In der Studie ZS-002 waren ausschließlich PatientInnen aus USA eingeschlossen und in der Studie D9482C00002 ausschließlich japanische PatientInnen. Daher wird die Subgruppe Region anhand der Einzelstudie ZS-003 dargestellt.</p> <p>b: Da in keiner der betrachteten Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-65 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 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt auf Basis der Meta-Analysen der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS 003 (Korrekturphase)

Endpunkt ZS-002, D9482C00002, ZS-003	Alter	Geschlecht	Region ^a	sK-Spiegel zu Studien- beginn	eGFR zu Studien- beginn	Chronische Nieren- erkrankung	Kongestive Herzkrank- heit	Diabetes mellitus	RAASi- Medikation zu Studien- beginn
Veränderung des sK-Spiegels									
Veränderung des sK-Spiegels	0,6506	0,3661	0,5869	0,0050	<0,0001	0,0006	0,3165	0,5945	0,4337
Differenz der exponentiellen Änderungsrate	0,0078	0,1054	0,7877	<0,0001	<0,0001	0,0047	0,7550	0,4871	0,4085
Normalisierung des sK-Spiegels									
Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L)	0,2854	0,4070	0,5897	0,0810	0,1305	0,0965	0,6873	0,7971	0,5382
Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L	0,3914	0,0750	0,8886	0,8154	0,0140	0,1957	0,6465	0,2843	0,1077

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region ^a	sK-Spiegel zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn	Chronische Nierenerkrankung	Kongestive Herzkrankheit	Diabetes mellitus	RAASi-Medikation zu Studienbeginn
ZS-002, D9482C00002, ZS-003									
Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel (zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) nach 48 Stunden	0,7119	0,4611	0,7248	0,0034	0,0187	0,0592	0,7657	0,8605	0,9062
Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtrate UE	0,6207	0,7635	0,9103	0,9429	0,3340	0,4146	0,1872	0,5225	0,1058
Gesamtrate nicht-schwerer UE	0,7402	0,8496	0,5558	0,9040	0,3959	0,3569	0,2362	0,4702	0,1271
a: In der Studie ZS-002 waren ausschließlich PatientInnen aus USA eingeschlossen und in der Studie D9482C00002 ausschließlich japanische PatientInnen. Daher wird die Subgruppe Region anhand der Einzelstudie ZS-003 dargestellt. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; sK: Serumkalium; UE: Unerwünschtes Ereignis									

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (ENERGIZE)

Endpunkt ENERGIZE	Alter	Geschlecht	Region	sK-Spiegel zu Studien- beginn
Veränderung des sK-Spiegels				
Veränderung des sK-Spiegels	○	○	○	n. d. ^b
Normalisierung des sK-Spiegels				
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) erreicht haben	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben	○	n. d. ^a	○	n. d. ^b
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben	○	○	○	n. d. ^b
Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie				
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	○	○	○	n. d. ^b
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	○	○	○	n. d. ^b
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	○	○	○	n. d. ^b
Gesamtrate SUE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Gesamtrate schwerer UE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Gesamtrate nicht-schwerer UE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
UE, die zum Tod führten	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse				
Hypokaliämie	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b
Hypoglykämie	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^b

Endpunkt ENERGIZE	Alter	Geschlecht	Region	sK-Spiegel zu Studien- beginn
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Da in keiner der betrachteten Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>b: Da nicht in allen Subgruppen mindestens 10 PatientInnen enthalten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>n. d.: Nicht durchgeführt; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 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 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (ENERGIZE)

Endpunkt ENERGIZE	Alter	Geschlecht	Region	sK-Spiegel zu Studien- beginn
Veränderung des sK-Spiegels				
Veränderung des sK-Spiegels	0,6598	0,4524	0,5806	n. d. ^b
Normalisierung des sK-Spiegels				
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben	0,6915	n. d. ^a	0,8235	n. d. ^b
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben	0,6147	0,3129	0,5686	n. d. ^b
Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie				
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	NB	0,6069	NB	n. d. ^b
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	0,8249	0,6456	0,1217	n. d. ^b
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	0,7347	0,7239	0,0168	n. d. ^b

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	sK-Spiegel zu Studienbeginn
ENERGIZE				
a: Da in keiner der betrachteten Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.				
b: Da nicht in allen Subgruppen mindestens 10 PatientInnen enthalten sind, wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.				
NB: Nicht berechenbar; n. d.: Nicht durchgeführt; sK: Serumkalium; UE: Unerwünschtes Ereignis				

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.

4.3.1.3.2.2.1 Veränderung des sK-Spiegels

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für die Veränderung des sK-Spiegels mit signifikantem Interaktions-p-Wert in der Meta-Analyse dargestellt.

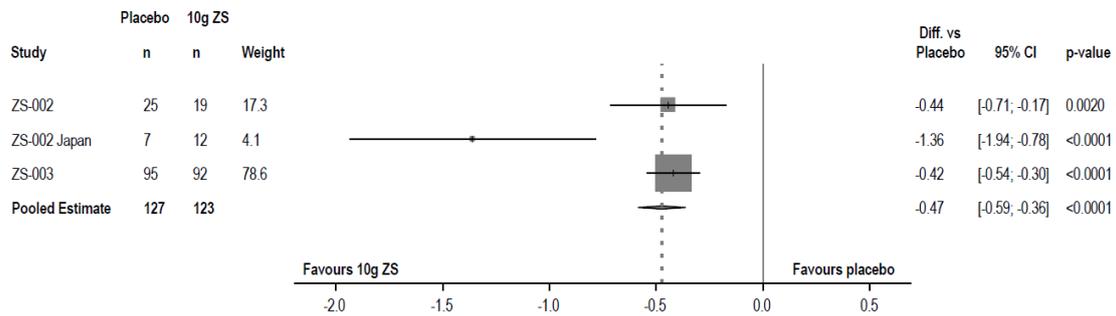


Abbildung 22: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – sK-Spiegel $\leq 5,3$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

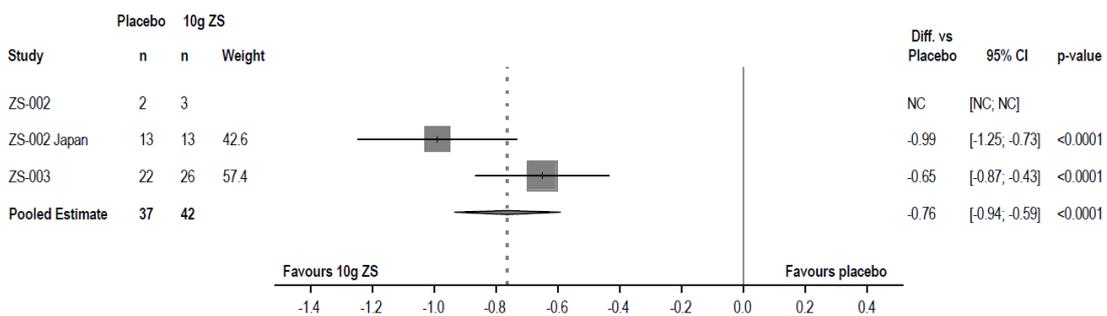


Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – sK-Spiegel $> 5,3- \leq 5,5$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

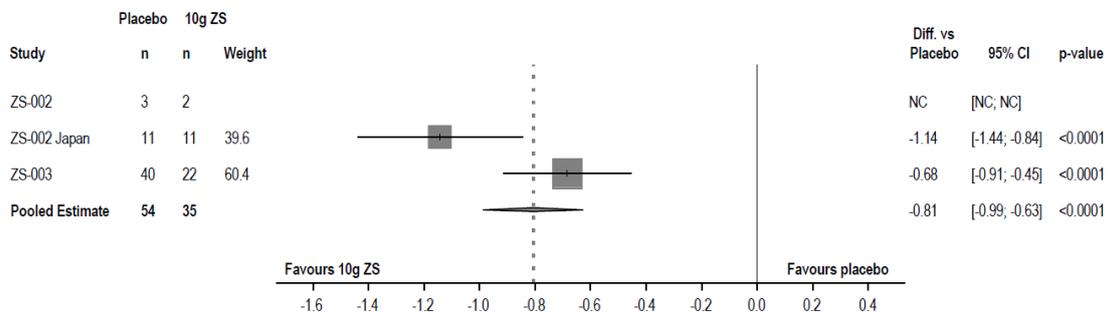


Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – sK-Spiegel $> 5,5$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe sK-Spiegel für alle Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC (siehe Abbildung 22 bis Abbildung 24). Hierbei fällt auf, dass bei höheren sK-Konzentrationen zu Studienbeginn der Effekt der Senkung größer ausfällt. Da bei niedrigeren Ausgangskonzentrationen entsprechend nur eine geringere Senkung erfolgt, zeigt sich in den Studien der Korrekturphase kein erhöhtes Risiko für Hypokaliämien im Vergleich zu Placebo.

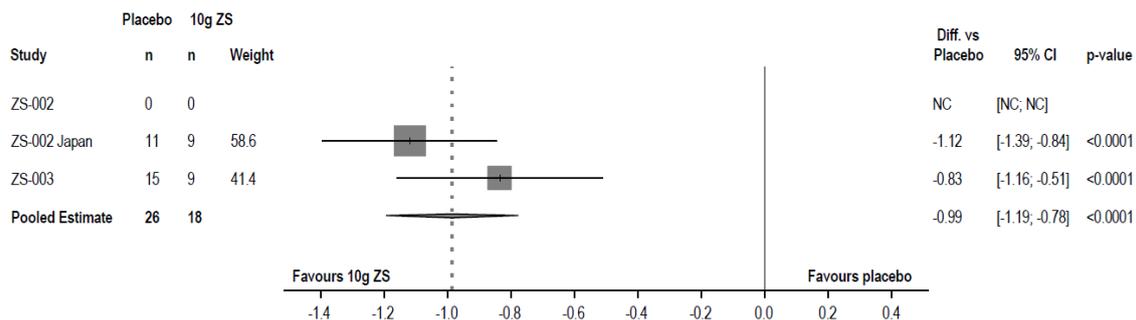


Abbildung 25: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR <15 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

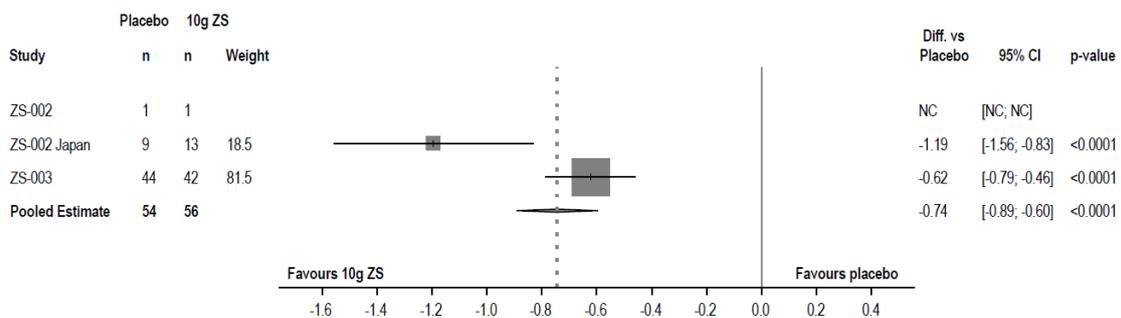


Abbildung 26: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR 15-30 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

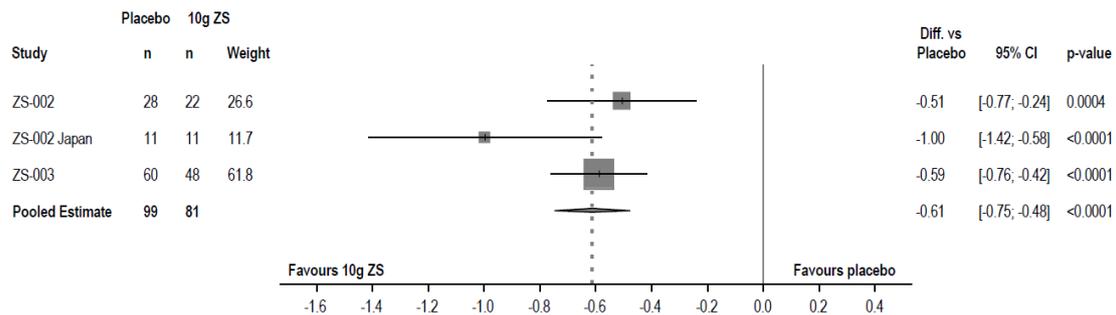


Abbildung 27: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR 30-60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

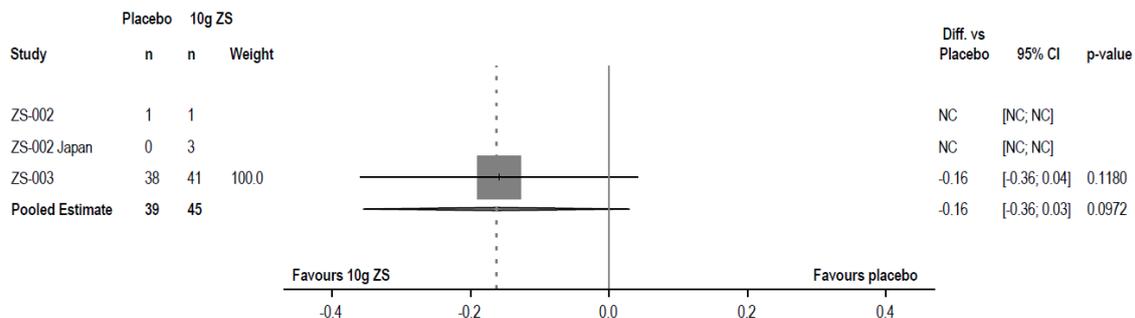


Abbildung 28: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe eGFR zu Studienbeginn für fast alle Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Für PatientInnen mit eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber ein gleichgerichteter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Abbildung 25 bis Abbildung 28).

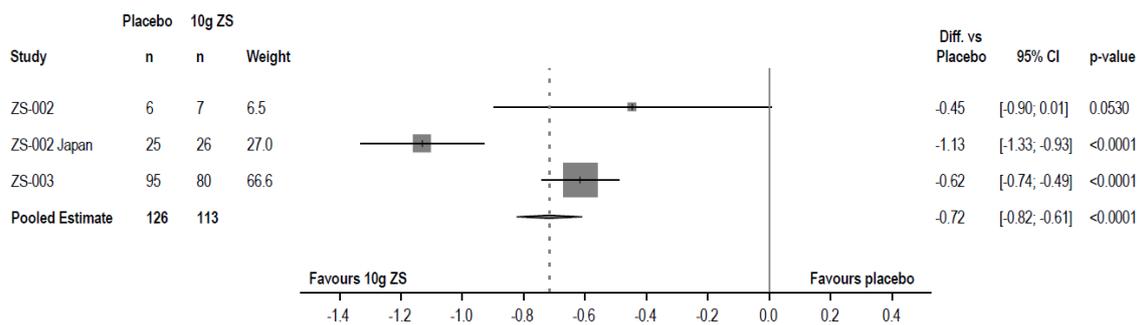


Abbildung 29: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

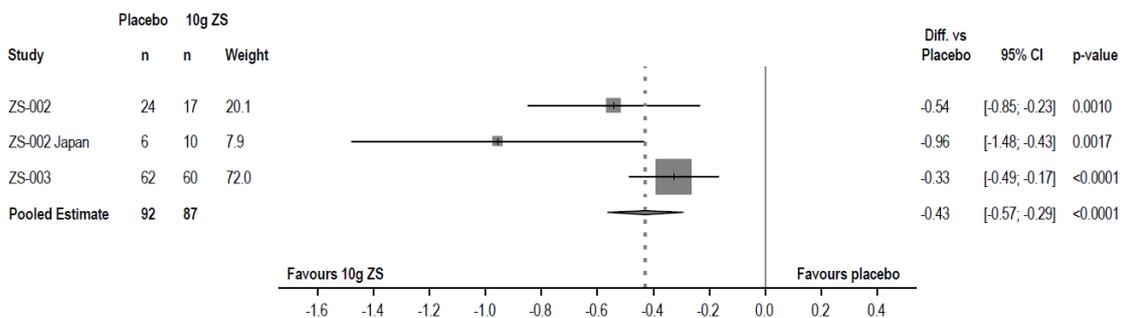


Abbildung 30: Meta-Analyse für Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden – PatientInnen ohne chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe chronische Nierenerkrankung für beide Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Abbildung 29 und Abbildung 30).

Für den Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels zeigt sich in der Studie ENERGIZE in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für die Differenz der exponentiellen Änderungsrate mit signifikantem Interaktions-p-Wert in der Meta-Analyse dargestellt.

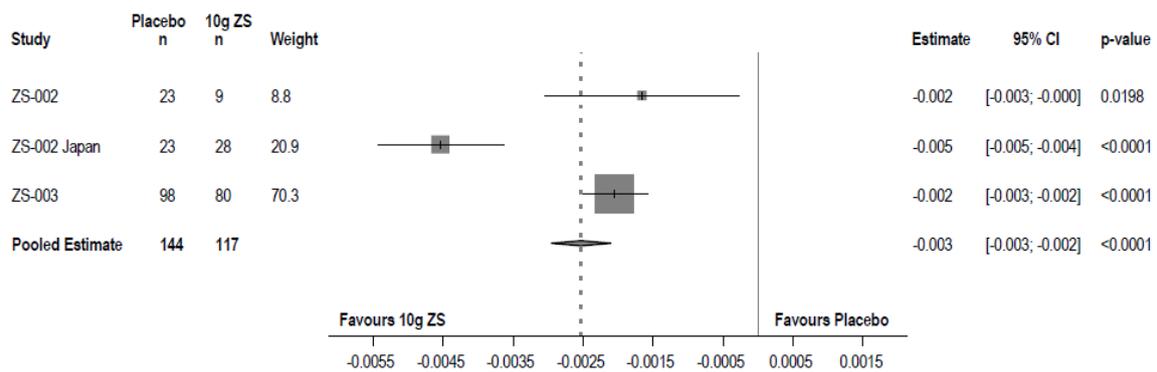


Abbildung 31: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – männliche Patienten (Korrekturphase)
 ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

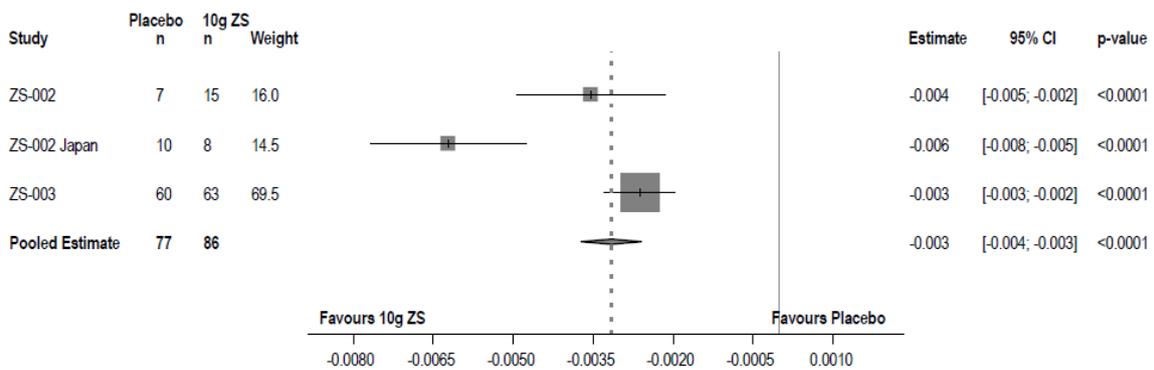


Abbildung 32: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – weibliche Patientinnen (Korrekturphase)
 ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe Geschlecht für beide Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Abbildung 31 und Abbildung 32).

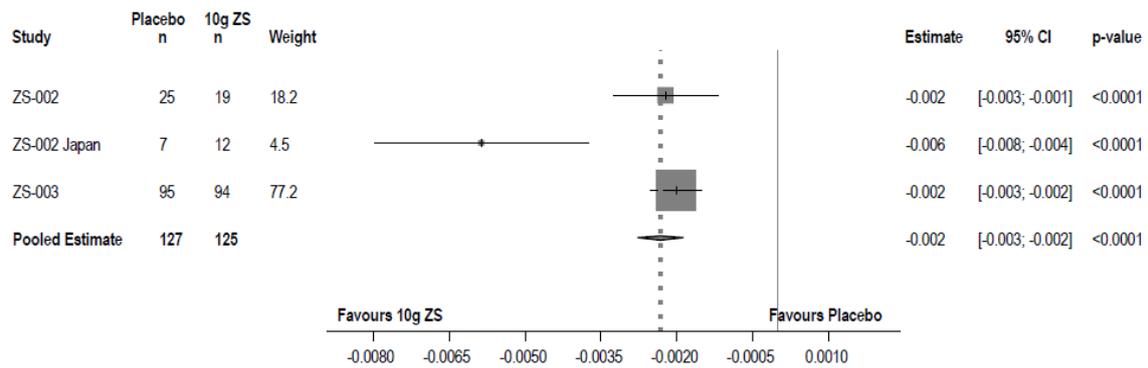


Abbildung 33: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – sK-Spiegel $\leq 5,3$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

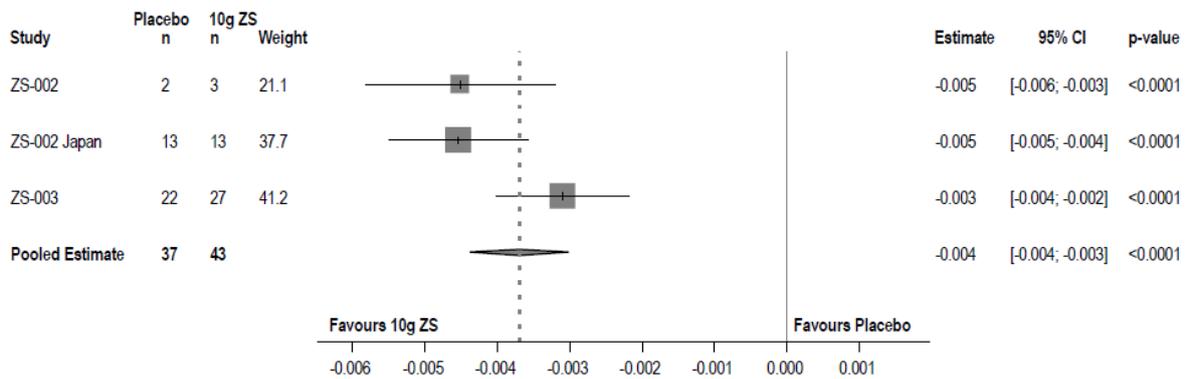


Abbildung 34: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – sK-Spiegel $> 5,3 - \leq 5,5$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

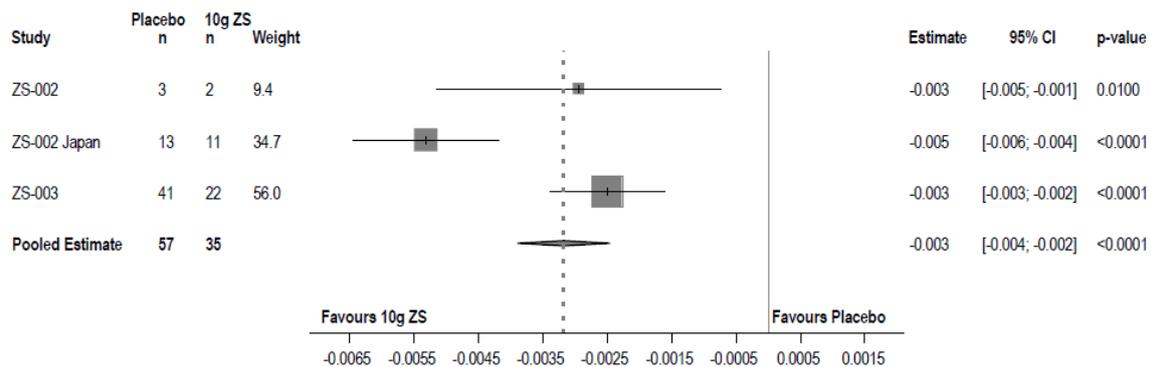


Abbildung 35: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – sK-Spiegel >5,5 mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe sK-Spiegel für alle Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC (siehe Abbildung 33 bis Abbildung 35). Hierbei fällt auf, dass bei höheren sK-Konzentrationen zu Studienbeginn der Effekt der Senkung größer ausfällt. Da bei niedrigeren Ausgangskonzentrationen entsprechend nur eine geringere Senkung erfolgt, zeigt sich in den Studien der Korrekturphase kein erhöhtes Risiko für Hypokaliämien im Vergleich zu Placebo.

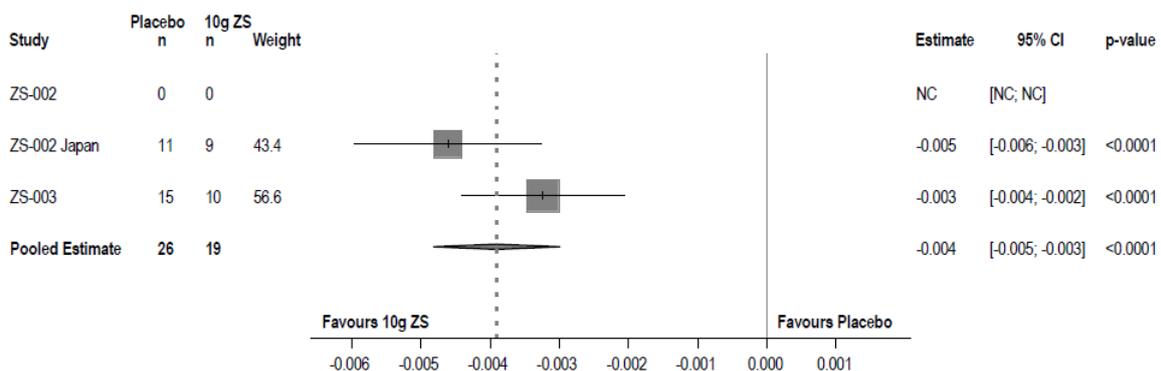


Abbildung 36: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR <15 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

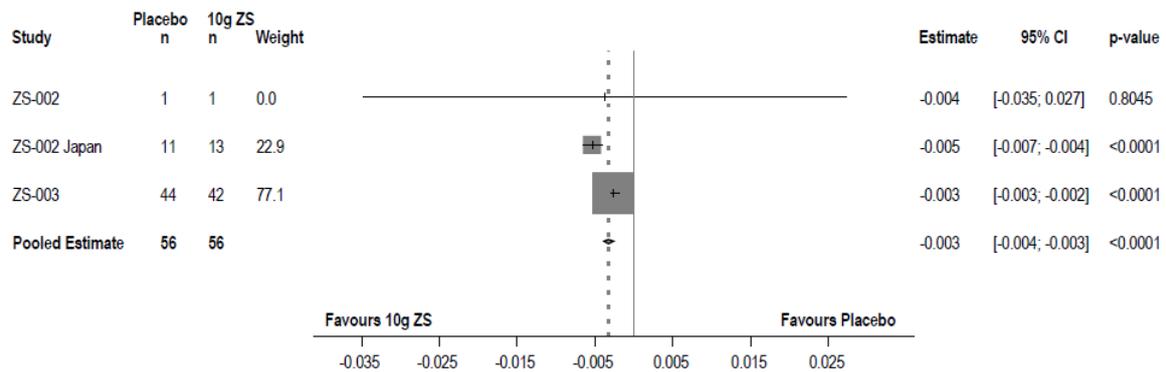


Abbildung 37: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR 15-30 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

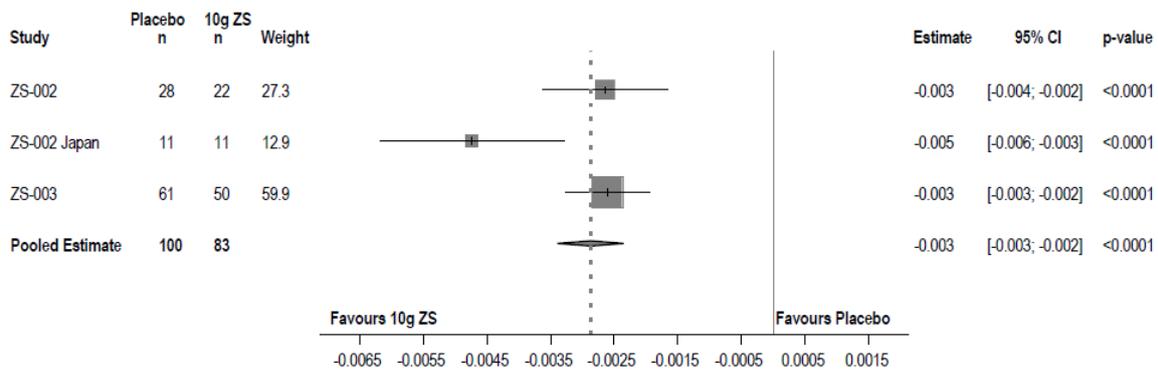


Abbildung 38: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR 30-60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

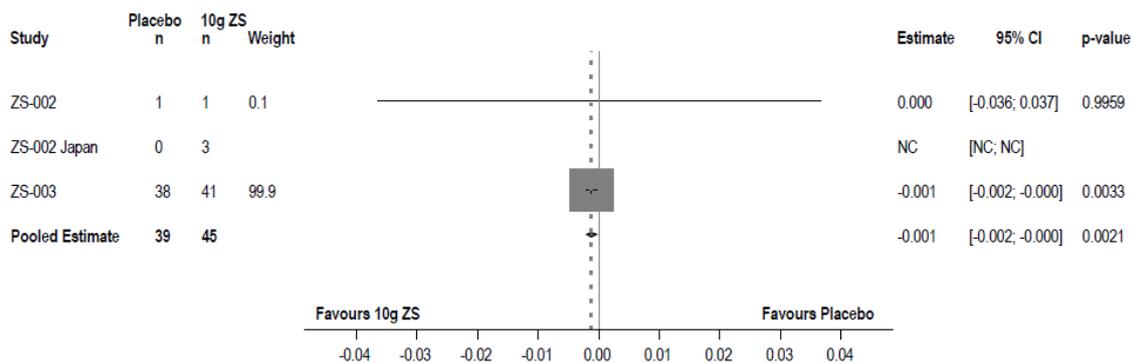


Abbildung 39: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe eGFR zu Studienbeginn für alle Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Abbildung 36 bis Abbildung 39).

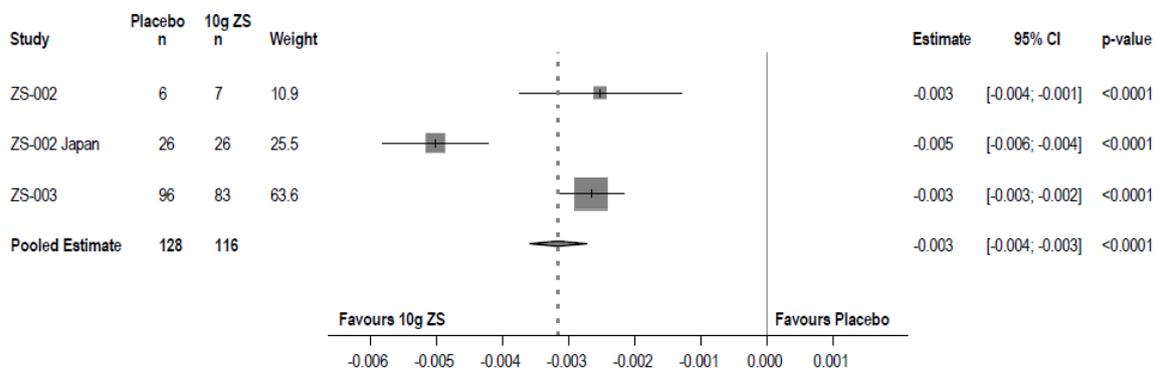


Abbildung 40: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)
ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

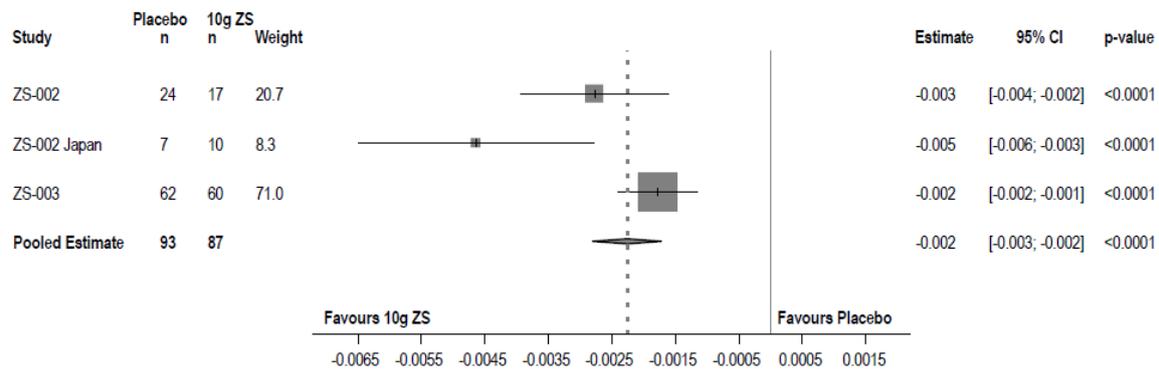


Abbildung 41: Meta-Analyse für Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden – PatientInnen ohne chronischer Nierenerkrankung (Korrekturphase)
ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Differenz der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe chronische Nierenerkrankung für beide Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Abbildung 40 und Abbildung 41).

4.3.1.3.2.2 Normalisierung des sK-Spiegels

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für Normalisierung des sK-Spiegels mit signifikantem Interaktions-p-Wert in der Meta-Analyse dargestellt.

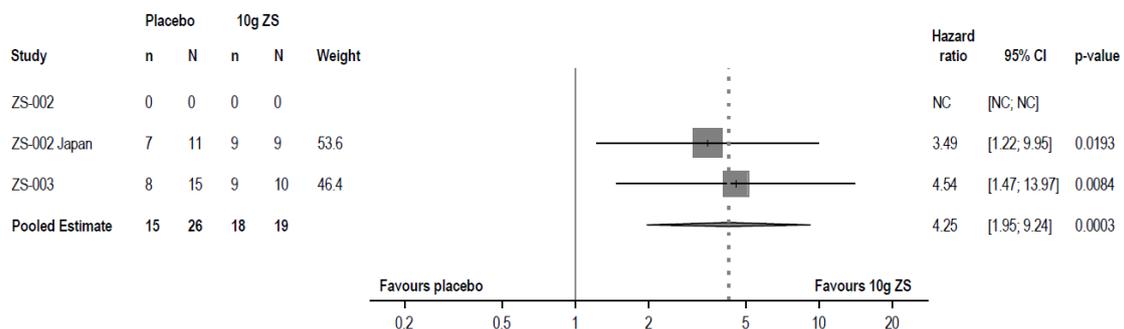


Abbildung 42: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR <15 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

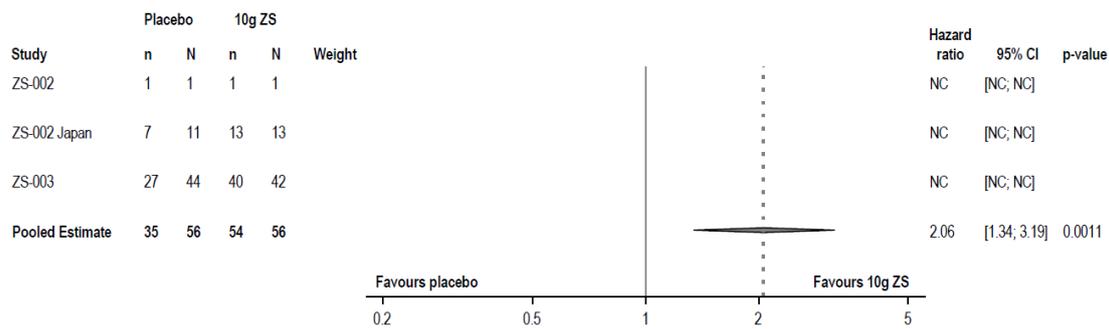


Abbildung 43: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR 15-30 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

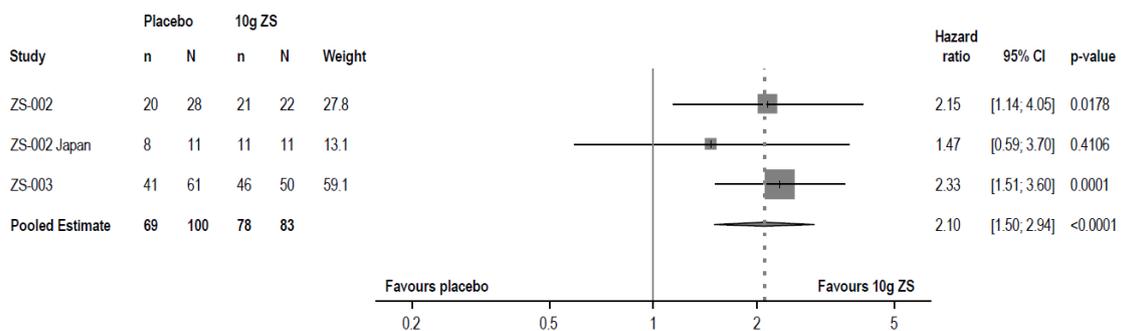


Abbildung 44: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR 30-60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

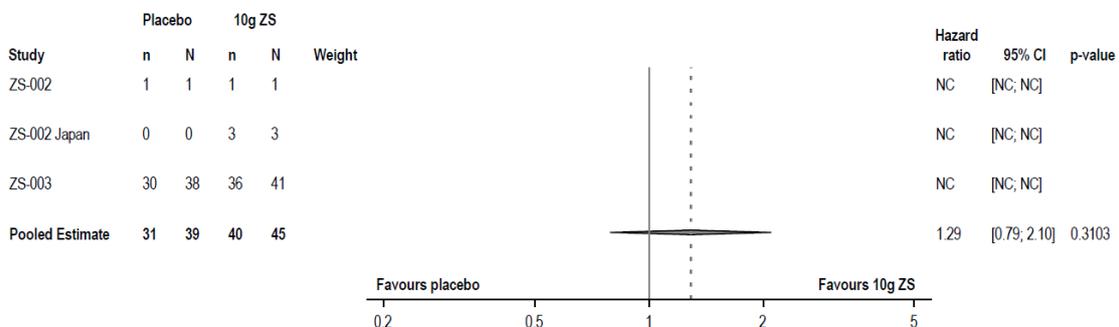


Abbildung 45: Meta-Analyse für Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L – eGFR ≥60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich der Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe eGFR zu Studienbeginn für fast alle Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Für PatientInnen mit eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber ein gleichgerichteter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Abbildung 42 bis Abbildung 45).

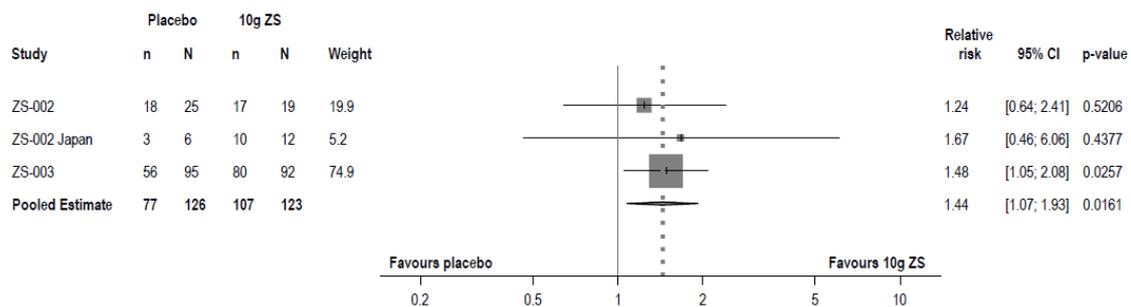


Abbildung 46: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – sK-Spiegel $\leq 5,3$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

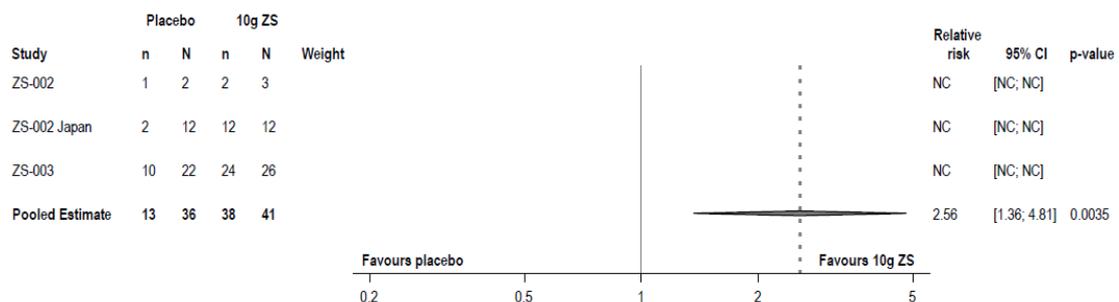


Abbildung 47: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – sK-Spiegel $>5,3$ - $\leq 5,5$ mmol/L (Korrekturphase)

sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

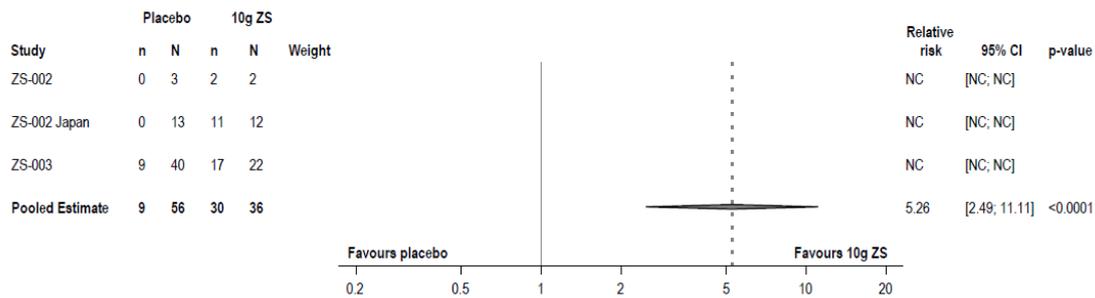


Abbildung 48: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – sK-Spiegel >5,5 mmol/L (Korrekturphase)
 sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

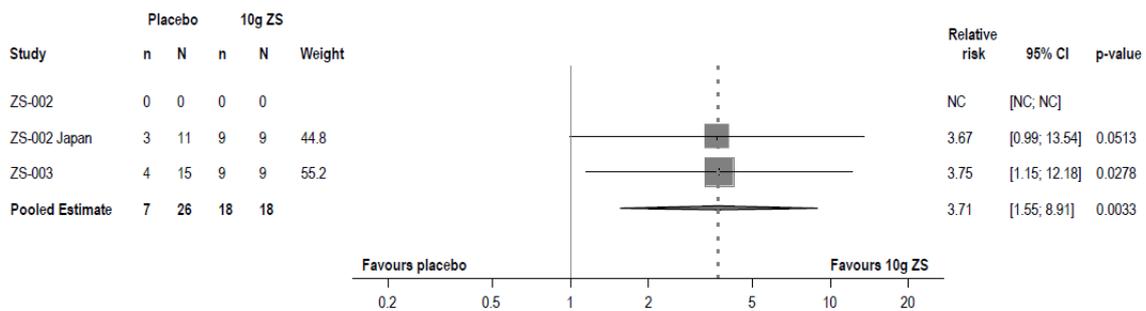


Abbildung 49: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR <15 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

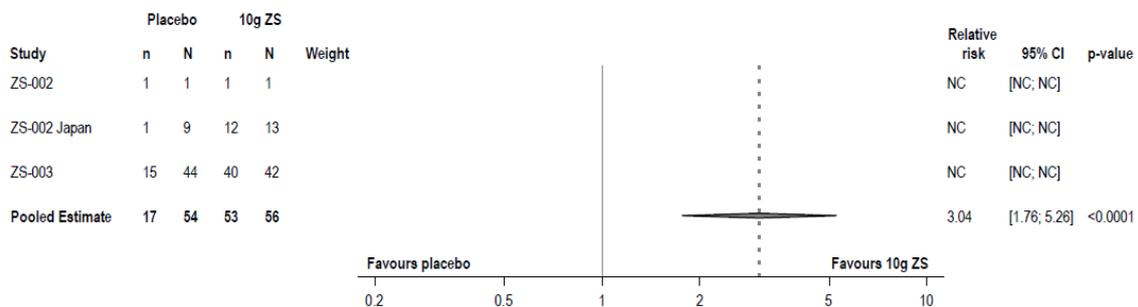


Abbildung 50: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR 15-30 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

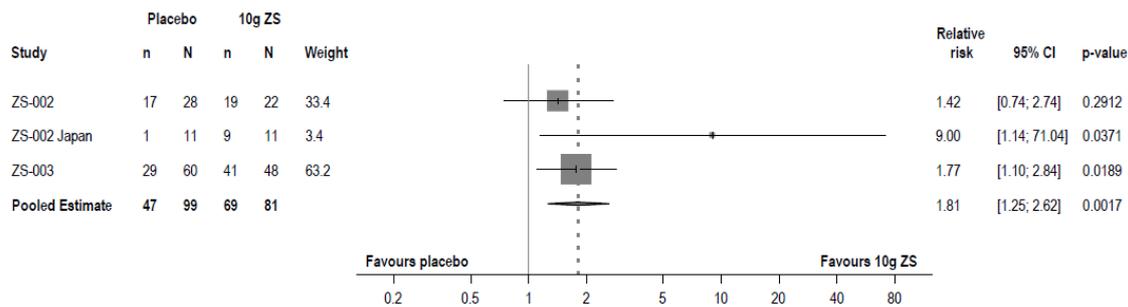


Abbildung 51: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR 30-60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

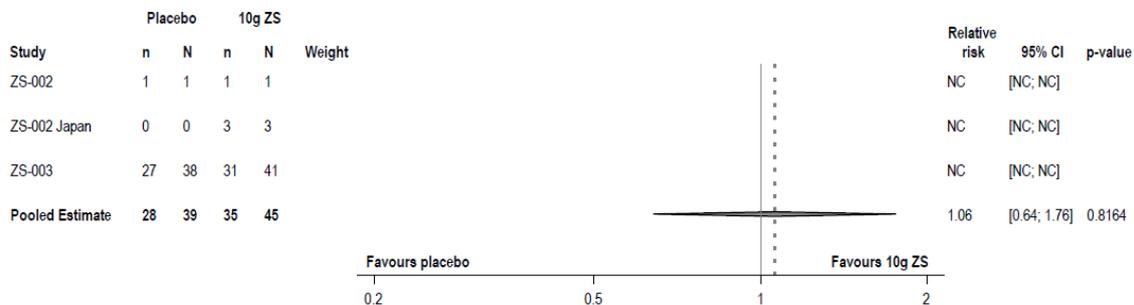


Abbildung 52: Meta-Analyse für Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden – eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² (Korrekturphase)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; sK: Serumkalium; ZS: Natriumzirconiumcyclosilicat

Hinsichtlich dem Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden zeigen sich hinsichtlich der Subgruppe sK-Spiegel zu Studienbeginn in allen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC (siehe Abbildung 46 bis Abbildung 48). Auch hier fällt bei höheren sK-Konzentrationen zu Studienbeginn der Effekt der Senkung des sK-Spiegels größer aus. Demnach erfolgt bei niedrigeren Ausgangskonzentrationen eine geringere Senkung, wodurch grundsätzlich das Hypokaliämierisiko gering ist, was sich auch in den Studien der Korrekturphase zeigte.

Hinsichtlich der Subgruppe eGFR zu Studienbeginn zeigen sich für fast alle Subgruppenkategorien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SZC. Für PatientInnen mit eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber ein gleichgerichteter Effekt (siehe Abbildung 49 bis Abbildung 52). Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Normalisierung des sK-Spiegels zeigt sich in der Studie ENERGIZE in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.3 Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie

Für den Endpunkt zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie zeigt sich in der Studie ENERGIZE in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Für die unerwünschten Ereignisse zeigt sich in der Meta-Analyse in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen sowie den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mit signifikantem Interaktions-p-Wert in der Studie ENERGIZE dargestellt.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (ENERGIZE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	SZC		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE							
Region							
USA	15	8 (53,3)	17	5 (29,4)	1,81 [0,76; 4,35] 0,1827	2,74 [0,64; 11,75] 0,1741	23,9 [-9,3; 57,2] 0,1587
Nicht-USA	14	1 (7,1)	16	6 (37,5)	0,19 [0,03; 1,40] 0,1027	0,13 [0,01; 1,24] 0,0764	-30,4 [-57,7; -3,1] 0,0292
RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Hinsichtlich der Gesamtrate UE ergibt sich für die Subgruppe Region in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
Dialysepflichtige PatientInnen			
D9480C00006 (DIALIZE)	(41)	ClinicalTrials.gov NCT03303521 (60) ICTRP JPRN-JapicCTI-183852 NCT03303521 (61) EU-CTR 2017-003029-14 (62)	(55)
Korrekturphase			
ZS-002	(42)	ClinicalTrials.gov NCT01493024 (63) ICTRP NCT01493024 (64)	(56)
D9482C00002	(39)	ClinicalTrials.gov NCT03127644 (65) ICTRP NCT03127644 (66) JPRN-JapicCTI-173581 (67)	(57)
ZS-003	(40)	ClinicalTrials.gov NCT01737697 (68) ICTRP NCT01737697 (69)	(58)

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
D9480C00005 (ENERGIZE)	(38)	ClinicalTrials.gov NCT03337477 (70) ICTRP NCT03337477 (71) EU-CTR 2017-003955-50 (72)	(59)
Erhaltungsphase^a			
-	-	-	-
a: Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien für einen Vergleich mit der zVT für die Erhaltungsphase mit einer Minstdauer von 24 Wochen vor.			

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. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: 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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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 4-73: 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 4.3.1.3.2.

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 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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: 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 4-77: 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 4.3.1.3.2.

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, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-78: 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 4-79: 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 4.3.1.3.2.

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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC folgende Therapiesituationen: Dialysepflichtige PatientInnen, Erhaltungsphase, Korrekturphase.

Für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie liegt mit der Studie DIALIZE ein direkter Vergleich zwischen SZC und der zVT „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vor. Die PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte über einen Behandlungszeitraum von acht Wochen mit SZC oder Placebo einmal täglich an dialysefreien Tagen.

Für die Korrekturphase erwachsener PatientInnen mit Hyperkaliämie liegen mit den drei Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 direkte Vergleiche zwischen SZC und der zVT „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vor. Die PatientInnen wurden in allen Studien im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung in ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 erfolgte mit SZC 10 g oder Placebo dreimal täglich über einen Zeitraum von 48 Stunden. Zusätzlich liegt die Studie ENERGIZE vor. Die Studie schloss PatientInnen mit einer höheren sK-Konzentration zu Studienbeginn ein; als Standardtherapie erhielten die PatientInnen mindestens Insulin+Glucose. Auch mit dieser Studie liegt ein direkter Vergleich zwischen SZC und der zVT „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vor.

Für die Erhaltungsphase liegen die drei RCT ZS-003, ZS-004 und HARMONIZE GL vor. Die Studien weisen eine Dauer von maximal 30 Tagen auf. Zudem liegen die einarmigen Langzeitstudien ZS-004E und ZS-005 vor. Da der G-BA für die chronische Therapie der Hyperkaliämie randomisierte Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen fordert (3), konnten diese Studien nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Erhaltungsphase herangezogen werden.

Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte

Bei den vorliegenden RCT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien. Die Randomisierungssequenzen wurden adäquat durchgeführt. Die Gruppenzuteilung der jeweiligen Studien erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Web Response System. Die PatientInnen und Behandelnden waren verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Single-Dummy-Verfahren). Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Das Verzerrungspotenzial kann sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, für PatientInnen relevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 6.0 (54).

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Ableitung des (Zusatz-)Nutzens basierend auf den Effektschätzern der Einzelstudien und den zugehörigen 95%-KI und nominellen p-Werten, die mit Hilfe statistischer Testverfahren ermittelt werden. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wird basierend auf den nominellen p-Werten bzw. den 95%-KI beurteilt. Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht.

Für die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen können aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden, die gemäß IQWiG-Methodik als Hinweis zu werten sind. Für die Korrekturphase liegen vier randomisierte, kontrollierte Studien vor, die statistisch signifikante und deutlich gleichgerichtete Ergebnisse aufweisen. Da drei dieser Studien zu einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können, können Aussagen abgeleitet werden, die gemäß IQWiG-Methodik als Beleg zu werten sind (54).

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.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kategorisierungen verwendet (4).

Für erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie ergeben sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC verschiedene Therapiesituationen, die jeweils einer für PatientInnen individuellen Behandlung bedürfen. Tabelle 4-80 zeigt einen Überblick der verschiedenen Therapiesituationen und der zugehörigen Studien.

Tabelle 4-80: Therapiesituationen für Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen und die zugehörigen Studien

Therapiesituation	Zugehörige Studien (RCT)
Dialysepflichtige PatientInnen	DIALIZE
Korrekturphase	ZS-002 D9482C00002 ZS-003 ENERGIZE
Erhaltungsphase ^a	-
a: Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien für einen Vergleich mit der zVT für die Erhaltungsphase mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Zusatznutzen von SZC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe)

Die Klassifikation des Zusatznutzens sowie die Beurteilung der Aussagesicherheit wird für die jeweiligen Therapiesituationen (siehe Tabelle 4-80) für jede Endpunktkategorie basierend auf den Studienergebnissen einzeln abgeleitet (siehe Tabelle 4-81 bis Tabelle 4-83) und im Folgenden diskutiert und begründet.

Dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie

Tabelle 4-81: Ausmaß des Zusatznutzens für dialysepflichtige PatientInnen

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Kontrollierter sK-Spiegel	RR: 40,82 [5,61; 296,96]; 0,0002	Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
Notwendigkeit einer dringenden Intervention	RR: 0,41 [0,08; 2,10]; 0,2843	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration	RR: 2,16 [0,20; 23,83]; 0,5293	
Sicherheit		
Gesamtrate UE	RR: 0,90 [0,65; 1,23]; 0,5009	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	RR: 0,90 [0,34; 2,39]; 0,8363	
Gesamtrate schwerer UE	RR: 3,09 [0,33; 29,23]; 0,3243	
Gesamtrate nicht-schwerer UE	RR: 0,87 [0,63; 1,21]; 0,4125	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 2,06 [0,39; 11,00]; 0,3967	
UE, die zum Tod führten	RR: 3,09 [0,13; 75,00]; 0,4876	
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie liegt mit der Studie DIALIZE eine RCT vor, die einen direkten Vergleich zwischen SZC und der zVT erlaubt. Die zVT für diese PatientInnen lautet: „Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS) sowie zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung“. Die DIALIZE-Studienpopulation umfasst erwachsene dialysepflichtige PatientInnen, die dreimal pro Woche eine Dialyse erhalten und entspricht der adressierten Zielpopulation.

DIALIZE

Morbidität

Kontrollierter sK-Spiegel

Der Endpunkt kontrollierter sK-Spiegel wurde definiert als der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens drei von vier Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten.

In der SZC-Gruppe lag der sK-Spiegel bei 40 von 97 (41,2%) der PatientInnen bei mindestens drei von vier Dialysen nach dem LIDI im normalen Bereich, in der Placebo-Gruppe war dies bei lediglich 1 von 99 (1,0%) der PatientInnen der Fall. Dieser deutliche Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 40,82 [5,61; 296,96]; p-Wert: 0,0002).

Notwendigkeit einer dringenden Intervention

Für den Endpunkt Notwendigkeit einer dringenden Intervention zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration

Für den Endpunkt Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Kategorie Morbidität zeigt sich insbesondere für die Normalisierung des sK-Spiegels ein klinisch hochrelevanter Vorteil für den Endpunkt **kontrollierter sK-Spiegel**. Das Ergebnis korreliert mit einer langfristigen Reduktion des Risikos schwerwiegender Folgekomplikationen. Die Korrelation zwischen erhöhten Serumkaliumwerten und insbesondere kardiovaskulären Folgekomplikationen bei DialysepatientInnen wurde in mehreren Studien nachgewiesen (22, 31, 34) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Da im Rahmen der DIALIZE-Studie keine kardiovaskulären Endpunkte erhoben wurden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar**, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Um kardiovaskuläre Endpunkte bei DialysepatientInnen zu erheben, wird ab März 2021 die Studie DIALIZE-Outcomes durchgeführt (siehe hierzu auch Tabelle 4-12). Die DIALIZE-Outcomes ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase III-Studie, bei der 2.300 DialysepatientInnen mit wiederkehrender Hyperkaliämie randomisiert werden sollen. Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 in die Studienarme (SZC bzw. Placebo) (74).

Basierend auf der Effektgröße in der SZC-Gruppe (41,2%; 40 von 97 PatientInnen) und auf dem gleichzeitig praktisch komplett fehlenden Therapieerfolg im Vergleichsarm (1,0%; 1 von 99 PatientInnen) wird der Zusatznutzen für den Endpunkt kontrollierter sK-Spiegel als beträchtlich gewertet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als **Hinweis** eingestuft, da mit der Studie DIALIZE eine RCT von hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt.

Sicherheit

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Gesamtrate UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE, sowie für UE, die zum Tod führten, vor. Das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist ausgewogen.

Insgesamt ergeben sich für eine Therapie mit SZC keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen SZC und Placebo für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie. In der Kategorie **Sicherheit** wird für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Subgruppenanalysen

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale sind keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten.

Fazit

Trotz Dialyse und der Gabe der bisher verfügbaren Kaliumbinder SPS/CPS kann die Hyperkaliämie bei DialysepatientInnen bisher nicht zufriedenstellend kontrolliert werden (75). Häufig sind Anpassungen der Dialyse selbst notwendig. Aufgrund assoziierter Nebenwirkungen sind SPS/CPS für eine Langzeittherapie ungeeignet (5, 17, 20, 30, 76), außerdem ist die Datenlage in Bezug auf DialysepatientInnen sowohl für SPS/CPS als auch Patiomer bisher begrenzt (77-79). Es besteht somit weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für die Senkung des Serumkaliums bei dialysepflichtigen PatientInnen, der durch die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht gedeckt werden kann (75).

DialysepatientInnen stellen eine für eine Hyperkaliämie besonders anfällige PatientInnengruppe dar (29-32). Bei PatientInnen, die eine Dialyse erhalten, akkumuliert häufig überschüssiges Kalium zwischen den Dialyseeinheiten, das nicht ausreichend ausgeschieden werden kann, was in vielen Fällen zu einer prädialytischen Hyperkaliämie führt (29, 31-33). Das Risiko für Hyperkaliämien steigt hierbei mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur letzten Dialyse an und ist insbesondere zum Ende des LIDI stark erhöht (31). Zugleich korreliert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität direkt mit der sK-Konzentration (22, 31, 34) und ist ebenfalls zum Ende des LIDI am höchsten (31, 35, 36). Dieser Tatsache entsprechend sind Arrhythmien und Herzstillstände, die wie bereits beschrieben Komplikationen einer Hyperkaliämie sein können, mit etwa 40% die häufigsten Todesursachen bei DialysepatientInnen (37).

Die Reduktion der prädialytischen sK-Konzentration korreliert mit einer langfristigen Reduktion des Risikos schwerwiegender Folgekomplikationen unter SZC. Die Korrelation zwischen erhöhten Serumkaliumwerten und insbesondere kardiovaskulären Folgekomplikationen bei DialysepatientInnen wurde in mehreren Studien nachgewiesen (21-27).

Mit der Studie DIALIZE liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte gezeigt werden, dass SZC bei dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie gegenüber der zVT einen klinisch und für PatientInnen relevanten Vorteil bietet und eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigt, in dem der sK-Spiegel vor dem LIDI bei einem erheblichen Anteil der PatientInnen auf eine normale sK-Konzentration gesenkt werden konnte, ohne dabei Nebenwirkungen zu verursachen. Da im Rahmen der Studie DIALIZE keine kardiovaskulären Endpunkte erhoben wurden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Basierend auf der Effektgröße in der SZC-Gruppe (42%; 40 von 97 PatientInnen) und auf dem gleichzeitig praktisch komplett fehlenden Therapieerfolg im Vergleichsarm (1%; 1 von 99 PatientInnen) wird der Zusatznutzen für den Endpunkt kontrollierter sK-Spiegel als beträchtlich gewertet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als **Hinweis** bewertet, da mit der Studie DIALIZE eine RCT von hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt. Mit SZC liegt erstmals eine effektive und sichere Therapie für diese besondere und vulnerable PatientInnengruppe vor.

Korrekturphase

Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens für PatientInnen in der Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden		
Meta-Analyse (Behandlungsende) ZS-002 (Behandlungsende) D9482C00002 (Behandlungsende) ZS-003 (Behandlungsende)	MWD: -0,59 [-0,68; -0,51]; <0,0001 Hedges' g: -1,24 [-1,45, -1,03] MWD: -0,50 [-0,75; -0,26]; 0,0002 Hedges' g: -1,03 [-1,60; -0,46] MWD: -1,10 [-1,30; -0,91]; <0,0001 Hedges' g: -2,53 [-3,18; -1,89] MWD: -0,49 [-0,59; -0,39]; <0,0001 Hedges' g: -1,06 [-1,31; -0,82]	
Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden		
Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	Koeffizient; p-Wert: -0,00278; <0,0001 -0,00266; <0,0001 -0,00498; <0,0001 -0,00218; <0,0001	
Normalisierung des sK-Spiegels		
Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie		
Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	HR: 1,87 [1,52; 2,31]; <0,0001 HR: 1,70 [0,96; 2,99]; 0,0673 HR: 2,06 [1,16; 3,66]; 0,0134 HR: 1,64 [1,28; 2,12]; 0,0001	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	HR: 2,04 [1,64; 2,54]; <0,0001 HR: 2,19 [1,19; 4,02]; 0,0118 HR: 2,30 [1,28; 4,12]; 0,0051 HR: 1,98 [1,52; 2,58]; <0,0001	
Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,94 [1,52; 2,49]; <0,0001 RR: 1,79 [0,90; 3,54]; 0,0961 RR: 5,46 [2,11; 14,10]; 0,0005 RR: 1,78 [1,33; 2,38]; <0,0001	
Sicherheit		
Gesamtrate UE Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,47 [0,85; 2,53]; 0,1684 RR: 2,92 [0,84; 10,09]; 0,0910 RR: 4,58 [0,56; 37,22]; 0,1542 RR: 1,10 [0,59; 2,08]; 0,7575	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE ^a Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 0,37 [0,02; 8,96]; 0,5395	
Gesamtrate schwerer UE ^c Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 3,31 [0,14; 80,67]; 0,4622	
Gesamtrate nicht-schwerer UE Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,41 [0,81; 2,45]; 0,2195 RR: 2,92 [0,84; 10,09]; 0,0910 RR: 4,58 [0,56; 37,22]; 0,1542 RR: 1,04 [0,55; 1,98]; 0,9052	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE ^d Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 1,10 [0,07; 17,50]; 0,9436	
UE, die zum Tod führten Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB	
UE von speziellem Interesse: Harnwegsinfekte Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: 3,72 [0,16; 87,42]; 0,4147 RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB	
<p>a: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen ein SUE auf, in Studie ZS-003 trat bei einem der PatientInnen im Placebo-Arm ein SUE auf.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in den Einzelstudien war eine Meta-Analyse nicht sinnvoll.</p> <p>c: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen ein schweres UE auf, in Studie ZS-003 trat bei einem der PatientInnen im SZC-Arm ein schweres UE auf.</p> <p>d: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE auf, in Studie ZS-003 traten bei einem der PatientInnen im SZC-Arm sowie bei einem der PatientInnen im Placebo-Arm Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE auf.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NB: Nicht berichtet; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-83: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für PatientInnen in der Korrekturphase (ENERGIZE)

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit) ^a
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
1 Stunde	MWD: -0,02 [-0,33; 0,29]; 0,8994	
2 Stunden	MWD: -0,31 [-0,61; 0,00]; 0,0466 Hedges' g: -0,40 [-0,88; 0,08]	
4 Stunden	MWD: -0,15 [-0,42; 0,12]; 0,2782	
6 Stunden	MWD: -0,26 [-0,68; 0,16]; 0,2252	
8 Stunden	MWD: -0,38 [-0,77; 0,01]; 0,0573	
10 Stunden	MWD: -0,45 [-0,81; -0,08]; 0,0167 Hedges' g: -0,33 [-0,96; 0,31]	
12 Stunden	MWD: -0,54 [-1,04; -0,05]; 0,0316 Hedges' g: -0,27 [-0,91; 0,37]	
24 Stunden	MWD: -0,23 [-0,79; 0,33]; 0,4156	
Normalisierung des sK-Spiegels		
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) erreicht haben	RR: 2,57 [0,33; 19,93]; 0,3665	
Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben	RR: 7,50 [0,12; 457,35]; 0,3365	
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben	RR: 4,54 [1,43; 14,42]; 0,0103	

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)^a
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben	RR: 1,82 [0,88; 3,76]; 0,1055	
<i>Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie</i>		
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	RR: 0,49 [0,13; 1,85]; 0,2914	
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	RR: 0,92 [0,44; 1,92]; 0,8160	
Sicherheit		
Gesamtrate UE	RR: 0,93 [0,45; 1,92]; 0,8470	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	RR: 0,57 [0,11; 2,88]; 0,4957	
Gesamtrate schwerer UE	RR: 0,57 [0,11; 2,88]; 0,4957	
Gesamtrate nicht-schwerer UE	RR: 1,28 [0,57; 2,88]; 0,5507	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 0,38 [0,02; 8,93]; 0,5463	
UE, die zum Tod führten	RR: 0,38 [0,02; 8,93]; 0,5463	
UE von speziellem Interesse	Siehe Tabelle 4-57	
<p>a: Das hier dargestellte Ausmaß und die Aussagesicherheit beziehen sich auf die Therapiesituation der Korrekturphase. Der Zusatznutzen wird auf Basis der Daten der Meta-Analyse der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 abgeleitet. Die Daten der Studie ENERGIZE werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mit den Studien ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und ENERGIZE liegen vier direkt vergleichende RCT zwischen SZC und der zVT in der Therapiesituation der Korrekturphase vor. Die zVT ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Insulin+Glucose, Calcium i.v., Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat, Diuretika und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), Dialyse, zzgl. der Behandlung der Grund-

und Begleiterkrankungen. Zusätzlich zur für PatientInnen individuellen Therapie der Hyperkaliämie erhielten die PatientInnen der jeweiligen Studien in den Vergleichsgruppen Placebo. Die Studienpopulation der Studie ZS-002 umfasst erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie mit moderater Nierenfunktionsstörung; die Population der Studien D9482C00002 und ZS-003 erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie unabhängig von weiteren Begleiterkrankungen.

Darüber hinaus liegt die Studie ENERGIZE vor. Im Vergleich zu den zuvor genannten Studien, waren in die Studie ENERGIZE PatientInnen mit einer höheren sK-Konzentration zu Studienbeginn eingeschlossen. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten alle PatientInnen in der Studie ENERGIZE eine gemäß Leitlinien empfohlene Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose).

Die Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 sind hinsichtlich der Fragestellung, des Studiendesigns und der Operationalisierung der Endpunkte geeignet, um mithilfe einer Meta-Analyse zusammengefasst zu werden. Da die Studie ENERGIZE ein von den anderen Studien der Korrekturphase abweichendes Studiendesign hatte, konnte die Studie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden.

ZS-002, D9482C00002, ZS-003

Morbidität

Veränderung des sK-Spiegels

Der Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels wurde definiert als absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn. Zudem wird die Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden ermittelt.

Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden

Hinsichtlich der Veränderung des sK-Spiegels reduzierte sich der sK-Spiegel nach einer Stunde in der Studie ZS-002 um 0,12 mmol/L im SZC-Arm und erhöhte sich um 0,13 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich bereits nach einer Stunde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,47; -0,03]; p-Wert: 0,0258). Bis Behandlungsende reduzierte sich der sK-Spiegel um 0,69 mmol/L im SZC-Arm und um 0,19 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,50 [-0,75; -0,26]; p-Wert: 0,0002), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -1,03 [-1,60; -0,46]).

In der Studie D9482C00002 reduzierte sich der sK-Spiegel nach einer Stunde um 0,39 mmol/L im SZC-Arm und um 0,10 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich für die Veränderung des sK-Spiegels ebenfalls nach einer Stunde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,29 [-0,46; -0,12]; p-Wert: 0,0008). Bis Behandlungsende reduzierte sich der sK-Spiegel um 1,31 mmol/L im SZC-Arm und um 0,21 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC

(MWD [95%-KI]: -1,10 [-1,30; -0,91]; p-Wert: <0,0001), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -2,53 [-3,18; -1,89]).

In der Studie ZS-003 reduzierte sich der sK-Spiegel nach einer Stunde um 0,11 mmol/L im SZC-Arm und erhöhte sich um 0,01 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich für die Veränderung des sK-Spiegels ebenfalls nach einer Stunde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,13 [-0,22; -0,04]; p-Wert: 0,0065). Bis Behandlungsende reduzierte sich der sK-Spiegel um 0,74 mmol/L im SZC-Arm und um 0,24 mmol/L im Placebo-Arm. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,49 [-0,59; -0,39]; p-Wert: <0,0001), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -1,06 [-1,31; -0,82]).

Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels zum Behandlungsende (im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn) einen statistisch signifikanten Vorteil der SZC-Behandlung gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -0,59 [-0,68; -0,51]; p<0,0001), der zudem klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -1,24 [-1,45; -1,03]).

Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden

Die exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn ist über die Zeit in den Studien ZS-002 und ZS-003 statistisch signifikant (ZS-002: Koeffizient [p-Wert]: -0,00090 [p=0,0076]; ZS-003: Koeffizient [p-Wert]: -0,00093 [p<0,0001]). Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung ist während der ersten 48 Stunden nach Studienbeginn in allen drei Studien statistisch signifikant zugunsten von SZC (ZS-002: Koeffizient [p-Wert]: -0,00266 [p<0,0001]; D9482C00002: Koeffizient [p-Wert]: -0,00498 [p<0,0001]; ZS-003: Koeffizient [p-Wert]: -0,00218 [p<0,0001]).

In der Meta-Analyse zur exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden beträgt der zusammengefasste Koeffizient (p-Wert) für den Interaktionseffekt zwischen Zeit und Behandlung -0,00278 (p<0,0001). Dies bedeutet eine statistisch signifikant größere exponentielle Abnahmerate des sK-Spiegels in den ersten 48 Stunden bei Behandlung mit SZC verglichen mit Placebo. Dabei gibt der exponentierte Koeffizient ($e^{-0,00278} = 0,9972$) den Faktor an, mit dem der sK-Spiegel multipliziert werden muss, um eine Schätzung für die stärkere Senkung sK-Spiegels im SZC-Arm gegenüber dem Placebo-Arm pro Stunde zu erhalten. Nach 48 Stunden ergäbe sich damit ein Wert des sK-Spiegels im SZC-Arm, der bei etwa 87,5% (= $0,9972^{48}$) des Placebo-Arms liegt.

Normalisierung des sK-Spiegels

Der Endpunkt Normalisierung des sK-Spiegels wurde definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L). Außerdem wurden die Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L, und der Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel (zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) nach 48 Stunden, erhoben.

Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie & Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L

Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie betrug in der Studie D9482C00002 im SZC-Arm 1,8 Stunden und im Placebo-Arm 3,9 Stunden. In der Studie ZS-003 betrug die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie im SZC-Arm 1,1 Stunden und im Placebo-Arm 4,0 Stunden. Es konnte in den Studien D9482C00002 und ZS-003 für die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC gezeigt werden (D9482C00002: HR [95%-KI]: 2,06 [1,16; 3,66]; p-Wert: 0,0134; ZS-003: HR [95%-KI]: 1,64 [1,28; 2,12]; p-Wert: 0,0001).

Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie betrug in der Meta-Analyse unter SZC 1,0 Stunde und unter Placebo 3,8 Stunden. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse für die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie einen statistisch signifikanten Vorteil der SZC-Behandlung gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 1,87 [1,52; 2,31]; p-Wert: <0,0001).

SZC deckt somit einen ungedeckten medizinischen Bedarf hinsichtlich der schnellen Senkung des sK-Spiegels in der Therapie der Hyperkaliämie. Die schnelle Kaliumsenkung, die unter SZC bereits nach einer Stunde gezeigt werden konnte, stellt ein Alleinstellungsmerkmal gegenüber anderen Kaliumbindern dar.

Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L betrug in der Studie ZS-002 im SZC-Arm 7,6 Stunden und im Placebo-Arm 37,8 Stunden, in der Studie D9482C00002 im SZC-Arm 2,9 Stunden, im Placebo-Arm 4,1 Stunden. In der Studie ZS-003 betrug die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L im SZC-Arm 22,8 Stunden, im Placebo-Arm 24,8 Stunden. Für alle drei Studien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC für die Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L gezeigt werden (ZS-002: HR [95%-KI]: 2,19 [1,19; 4,02]; p-Wert: 0,0118; D9482C00002: HR [95%-KI]: 2,30 [1,28; 4,12]; p-Wert: 0,0051; ZS-003: HR [95%-KI]: 1,98 [1,52; 2,58]; p-Wert: <0,0001).

Die mediane Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L betrug in der Meta-Analyse im SZC-Arm 6,5 Stunden, im Placebo-Arm 24,5 Stunden. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse der Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L einen statistisch signifikanten Vorteil der SZC-Behandlung gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 2,04 [1,64; 2,54]; p-Wert: <0,0001).

Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden

In der Studie D9482C00002 lag der Anteil der normokaliämischen PatientInnen nach 48 Stunden in der SZC-Behandlungsgruppe bei 91,7% (33 von 36 PatientInnen), im Placebo-Arm lediglich bei 16,1% (5 von 31 PatientInnen). Für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden zeigt sich in der Studie D9482C00002 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC

(RR [95%-KI]: 5,46 [2,11; 14,10]; p-Wert: 0,0005). In der Studie ZS-003 lag der Anteil der normokaliämischen PatientInnen nach 48 Stunden im SZC-Behandlungsarm bei 86,4% (121 von 140 PatientInnen), im Placebo-Arm waren lediglich 47,8% (75 von 157 PatientInnen) normokaliämisch. Auch in der Studie ZS-003 zeigt sich für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 1,78 [1,33; 2,38]; p-Wert: <0,0001).

In der Meta-Analyse lag der Anteil der normokaliämischen PatientInnen nach 48 Stunden im SZC-Behandlungsarm bei 87,5%, im Placebo-Arm waren lediglich 45,4% normokaliämisch. Analog zu den Einzelstudienresultaten der Studien D9482C00002 und ZS-003 zeigt die Meta-Analyse für den Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden, einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der SZC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 1,94 [1,52; 2,49]; p-Wert: <0,0001).

Für die Kategorie Morbidität konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für SZC für die Endpunkte **Veränderung des sK-Spiegels** und **Normalisierung des sK-Spiegels** gezeigt werden. Die Senkung des Serumkaliums ist aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Auswirkungen erhöhter Kaliumspiegel dringend notwendig und sollte möglichst schnell erfolgen (8). Eine möglichst rasche und nachhaltige Normalisierung des sK-Wertes ist somit essentiell, um mögliche schwerwiegende Folgen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen oder den plötzlichen Herztod zu verhindern. Da solche schwerwiegenden Folgen ohne weitere, vorhergehende klinische Anzeichen als Erst-Manifestation einer kritischen Hyperkaliämie auftreten können (5), ist die sK-Konzentration der einzige Parameter, an dem sich ÄrztInnen orientieren können, um rechtzeitig, d. h. noch vor dem Auftreten potenziell lebensbedrohlicher Zustände, eine Therapie einzuleiten. Der Serumkaliumwert stellt somit einen wichtigen klinischen Parameter hinsichtlich einer sich verschlechternden Stoffwechsellaage dar.

Durch SZC konnte bereits nach ca. 1-2 Stunden eine Normalisierung der Kaliumspiegel gezeigt werden. Die Fähigkeit von SZC die sK-Konzentration von PatientInnen mit Hyperkaliämie sehr schnell senken zu können ist ein Alleinstellungsmerkmal unter den Kaliumbindern. Die schnelle und anhaltende Kaliumsenkung unter SZC ist hinsichtlich der Vermeidung von schwerwiegenden Folgen und Komplikationen innerhalb der Korrekturphase als wichtiges Therapieziel und damit als für PatientInnen relevanten Endpunkt zu betrachten. Da im Rahmen der Studien der Korrekturphase aufgrund der naturgemäß kurzen Dauer keine Langzeitparameter zur Effektivität und Sicherheit erhoben wurden, wird der Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar**, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Da drei Studien in dieser Therapiesituation vorliegen, die zu einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden, kann als Aussagesicherheit ein **Beleg** abgeleitet werden.

Sicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens wurde anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund

unerwünschter Ereignisse, sowie anhand unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führten, vorgenommen.

Die Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 werden als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, sodass eine Meta-Analyse durchführbar ist. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist jedoch eine Zusammenfassung nur für die Gesamtrate UE und die Gesamtrate nicht-schwerer UE sinnvoll. Es zeigen sich für die Studien der Korrekturphase, ZS-002, D9482C00002 und ZS-003, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Gesamtrate UE (Meta-Analyse und Einzelstudien), nicht-schwere UE (Meta-Analyse und Einzelstudien), schwere UE (Einzelstudien), SUE (Einzelstudien) sowie der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE (Einzelstudien). In keiner der Studien traten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Tod führten. Das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Behandlungsgruppen war in allen RCT ausgewogen.

Für die Kategorie **Sicherheit** wird für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet. Zusammengefasst zeigt SZC ein gutes Sicherheitsprofil, das in drei verschiedenen RCT für die Therapiesituation der Korrekturphase dargelegt werden konnte. SZC senkt das Serumkalium innerhalb von 1-2 Stunden und weist gleichzeitig keine Unterschiede hinsichtlich der UE auf.

Subgruppenanalysen

In der Subgruppenbetrachtung nach sK-Spiegel zu Studienbeginn zeigen sich in allen Subgruppenkategorien für folgende Endpunkte der Korrekturphase signifikante Unterschiede zugunsten von SZC: Veränderung des sK-Spiegels nach 48 Stunden im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn, Differenz der exponentiellen Änderungsrate und Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden. Bei höheren sK-Konzentrationen zu Studienbeginn fällt der Effekt der Senkung des sK-Spiegels größer aus. Da bei niedrigeren Ausgangskonzentrationen nur eine geringere Senkung des sK-Spiegels erfolgt, zeigt sich in den Studien der Korrekturphase kein erhöhtes Risiko für Hypokaliämien im Vergleich zu Placebo. Ansonsten zeigen sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale keine eindeutigen Muster, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten.

ENERGIZE

Morbidität

Veränderung des sK-Spiegels

Der Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels wurde definiert als absolute Veränderung des sK-Spiegels nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn.

Es zeigte sich bereits eine Stunde nach Therapiebeginn eine Senkung des sK-Spiegels durch SZC, die nach zwei Stunden eine statistische Signifikanz gegenüber der zVT – einer für PatientInnen individuellen Therapie – erreichte (MWD [95%-KI]: -0,31 [-0,61; 0,00]; p-Wert: 0,0466). Über die komplette Behandlungsdauer hinweg zeigte sich im SZC-Behandlungsarm eine stärkere Reduktion des sK-Spiegels als im Placebo-Behandlungsarm. Diese Vorteile sind statistisch signifikant zu den Zeitpunkten zwei Stunden (MWD [95%-KI]: -0,31 [-0,61; 0,00];

p-Wert: 0,0466), zehn Stunden (MWD [95%-KI]: -0,45 [-0,81; -0,08]; p-Wert: 0,0167) und zwölf Stunden (MWD [95%-KI]: -0,54 [-1,04; -0,05]; p-Wert: 0,0316). Insgesamt konnte der sK-Spiegel der PatientInnen mit SZC vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende um 1,10 mmol/L reduziert werden, wohingegen in der Vergleichsgruppe nur eine Reduktion von 0,88 mmol/L erreicht werden konnte.

In der ersten Stunde nach Studienbeginn zeigten sich weitestgehend gleichförmige Verläufe der sK-Konzentration in beiden Behandlungsgruppen. Nach zwei Stunden steigt die sK-Konzentration in der Vergleichsgruppe an, in der SZC-Gruppe hingegen wurde die nach einer Stunde erzielte Senkung der sK-Konzentration aufrechterhalten. Der statistisch signifikante Vorteil für SZC nach zwei Stunden kann möglicherweise auf einen beginnenden Reboundeffekt der Behandlung mit Insulin+Glucose in der Vergleichsgruppe erklärt werden. Nach zwölf Stunden ist eine weitere Senkung der sK-Konzentration in beiden Behandlungsgruppen zu sehen, die vermutlich auf die Behandlung der Ursachen der aufgetretenen Hyperkaliämie zurückzuführen ist (z. B. durch die Anpassung der Hintergrundtherapie oder eine Therapie der Grunderkrankung). Im zeitlichen Verlauf sind die Konzentrationen in der SZC-Gruppe generell niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Normalisierung des sK-Spiegels

Der Endpunkt Normalisierung des sK-Spiegels wurde definiert als Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) erreicht haben. Weiterhin wurde der Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben, analysiert, sowie der Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 bzw. 6,0 mmol/L erreicht haben.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie erreicht haben sowie für den Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben, sind jeweils nicht statistisch signifikant.

In der SZC-Gruppe erreichten 54,2% der PatientInnen zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L, in der Vergleichsgruppe traf dies nur für 13,3% der PatientInnen zu. Der Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben, liegt unter SZC-Behandlung statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (RR [95%-KI]: 4,54 [1,43; 14,42]; p-Wert: 0,0103).

Für den Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 6,0 mmol/L erreicht haben, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie

Für den Endpunkt zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Kategorie Morbidität ergibt sich in der Studie ENERGIZE für den Endpunkt **Veränderung des sK-Spiegels** ein Vorteil für SZC. Über die komplette Behandlungsdauer hinweg zeigte sich unter SZC eine stärkere Reduktion des sK-Spiegels als unter der zVT. Für die Zeitpunkte zwei, zehn und zwölf Stunden nach Behandlungsbeginn wird unter SZC gegenüber der Vergleichsgruppe eine statistisch signifikante Senkung des sK-Spiegels erreicht. Durch andere Kaliumbinder wird der schnelle Wirkeintritt von SZC, der in den RCT für die Korrekturphase deutlich zu sehen ist, bisher nicht erreicht. Dieser schnelle Wirkeintritt trägt dazu bei, eine Behandlung mit Insulin+Glucose bei PatientInnen mit höheren sK-Spiegeln durch die schnelle Elimination von überschüssigem Kalium aus dem Körper positiv zu beeinflussen.

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurde der Zusatznutzen von SZC anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie anhand unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führten, untersucht.

Für die einzelnen Endpunkte in der Kategorie Sicherheit liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen SZC und der zVT vor. Insgesamt ist die Behandlung mit SZC sicher und gut verträglich; es zeigt sich ein ähnliches Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose). Für die Nutzenkategorie **Sicherheit** wird für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Subgruppenanalysen

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale sind keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten.

Fazit

In der Therapiesituation der Korrekturphase liegen vier RCT mit hoher Ergebnissicherheit, niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher Aussagekraft vor. Aufgrund ihrer Vergleichbarkeit wurden drei Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst (ZS-002, D9482C00002 und ZS-003). Da die Studie ENERGIZE ein von den anderen Studien der Korrekturphase abweichendes Studiendesign hatte, konnte die Studie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die Studie wird daher gesondert betrachtet.

Anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse sowie der Einzelstudien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 konnte für SZC eine rasche Kaliumsenkung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt werden. Bereits nach ca. 1-2 Stunden konnte durch SZC eine Normalisierung der Kaliumspiegel erzielt werden. Auch die Ergebnisse der Studie ENERGIZE belegen den raschen

Wirkeintritt einer Therapie mit SZC gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose). Die Daten der Studie ENERGIZE werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens für SZC herangezogen.

Für die Korrekturphase ist insbesondere die schnelle Kaliumsenkung, die durch mehrere RCT konsistent nachgewiesen werden konnte, als für PatientInnen relevanter Parameter hervorzuheben. Für PatientInnen, die eine schnelle Senkung der Serumkaliumspiegel benötigen, steht mit SZC eine neue Therapieoption mit raschem Wirkeintritt nach bereits 1-2 Stunden und gutem Sicherheitsprofil (vergleichbar mit Placebo) zur Verfügung. Derzeit in Deutschland verfügbare Kaliumbinder senken dagegen das Serumkalium nur mit zeitlicher Verzögerung (SZC: nach 1 Stunde, SPS/CPS: nach >4 Stunden, Patiromer: nach 4-7 Stunden) (5, 77), sodass ein schneller Therapieerfolg, der insbesondere bei akut zu behandelnden Hyperkaliämien unerlässlich ist, primär mit SZC erreicht werden kann. Da drei Studien in dieser Therapiesituation vorliegen, die zu einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden, und ergänzende Daten der Studie ENERGIZE mit geringem Verzerrungspotenzial vorliegen, kann als Aussagesicherheit ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen**; SZC ist in der Lage den sK-Spiegel schnell und zuverlässig zu senken, und damit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen vorzubeugen.

Erhaltungsphase

Für PatientInnen in der Erhaltungsphase werden RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Der G-BA hatte im Rahmen der Nutzenbewertung zu Patiromer für die chronische Therapie der Hyperkaliämie eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert. Für die Erhaltungsphase liegen Ergebnisse aus drei RCT vor: ZS-003, ZS-004 sowie HARMONIZE GL. Die Studien weisen eine Dauer von maximal 30 Tagen auf und werden den Anforderungen des G-BA zur Studiendauer entsprechend nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Ungeachtet der Studiendauer konnten auch in diesen Studien die positiven Effekte von SZC bestätigt werden. Die Studien zeigen eine anhaltende Senkung der Serumkaliumspiegel für bis zu 30 Tagen. Zudem liegen im Rahmen der europäischen Zulassung zu SZC ergänzende Daten aus den Studien ZS-004E sowie ZS-005 vor. Diese offenen, nicht-randomisierten Studien haben eine Studiendauer von bis zu 52 Wochen. In ihnen konnte eine anhaltende Kontrolle der Serumkaliumspiegel für bis zu zwölf Monate Behandlungsdauer gezeigt werden. Die Studien der Erhaltungsphase werden aufgrund der Studiendauer nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die Erhaltungsphase wird demnach kein Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtfazit des Zusatznutzens von SZC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Risiko für klinische unerwünschte Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierungen und Mortalität ist bei PatientInnen mit Hyperkaliämie im Vergleich zu PatientInnen mit normalem sK-Spiegel erhöht (21-24). Grundsätzlich ist somit jede Hyperkaliämie als potenziell lebensbedrohlich und damit behandlungsbedürftig zu betrachten. Eine Senkung des sK-Spiegels kann daher potenziell zu einer Vermeidung von Hospitalisierungen und schwerwiegenden Folgen wie Arrhythmien und Herzstillstand beitragen, und in einer Reduktion des Mortalitätsrisikos resultieren.

Das Therapieziel bei der Behandlung einer Hyperkaliämie ist die rasche und effektive Senkung des sK-Spiegels in den Normbereich und dessen Aufrechterhaltung im physiologisch normalen Bereich. Da Hyperkaliämien meist asymptomatisch verlaufen (5), kommt der sK-Konzentration eine besondere klinische Bedeutung zu: sie ist der einzige Parameter, an dem sich ÄrztInnen im Rahmen von Diagnostik und Therapieentscheidung orientieren können. Die rasche und anhaltende Senkung erhöhter sK-Konzentrationen ist medizinisch notwendig, um schwerwiegende, insbesondere kardiovaskuläre, Folgen für PatientInnen zu vermeiden.

Mit SZC liegt eine effektive und sichere Therapie zur Behandlung der Hyperkaliämie erwachsener PatientInnen in verschiedenen Therapiesituationen mit ungedecktem medizinischem Bedarf vor. SZC senkt den sK-Spiegel nicht nur schnell, sondern auch langfristig, da es überschüssiges Kalium aus dem Körper entfernt. Gleichzeitig zeigt sich eine gute Verträglichkeit.

Der therapeutische Bedarf von DialysepatientInnen ist aufgrund des regelmäßig zwischen den Dialyseeinheiten akkumulierenden sK besonders hoch. Die PatientInnen erleiden regelmäßig eine prädialytische Hyperkaliämie, was mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität assoziiert ist (22, 31, 34). Die meisten Todesfälle werden am Ende des langen Intervalls beobachtet (80). Insbesondere die interdialytische Intervalllänge hängt mit einem erhöhten Risiko für Einlieferungen in die Notaufnahme und Mortalität zusammen, wie verschiedene Studien mit DialysepatientInnen gezeigt haben (31, 35, 36). Arrhythmien und Herzstillstand sind die häufigsten Todesursachen bei DialysepatientInnen und machen 40% der bekannten Todesursachen aus (37). Durch SZC kann eine Normalisierung der sK-Spiegel im langen interdialytischen Intervall erreicht werden, wodurch potenziell schwerwiegende Folgen der Hyperkaliämie vermieden werden können. Bisher steht keine Therapie speziell für diese besonders vulnerable PatientInnengruppe zur Verfügung. SZC bietet erstmals eine effektive und sichere Therapie für diese PatientInnen. Auf Basis der Daten der Studie DIALIZE wird für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie ein **nicht quantifizierbarer**, mindestens **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Auch innerhalb der Korrekturphase besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für PatientInnen mit Hyperkaliämie. Da SZC der einzige Kaliumbinder ist, für den im Rahmen von Zulassungsstudien eine rasche (innerhalb von 1-2 Stunden) Normalisierung der Kaliumspiegel nachgewiesen werden konnte, wurde von der EMA explizit eine Zulassung auch innerhalb

dieser Therapiesituation erteilt. Die rasche sK-Senkung durch SZC in der Korrekturphase ist von besonderer Relevanz, um potenziell lebensbedrohliche Folgekomplikationen wie Arrhythmien oder Herzstillstand zu vermeiden, die durch erhöhte Kaliumspiegel auftreten können. Für PatientInnen mit Hyperkaliämie in der Korrekturphase konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass SZC bereits nach einer Stunde den sK-Spiegel senkt. SZC bindet Kalium effizient und entfernt es aus dem Körper, wohingegen andere therapeutische Maßnahmen das Kalium lediglich in den Intrazellulärraum verschieben. Die Verschiebung des Kaliums in den Intrazellulärraum führt jedoch nur zu einer temporären Senkung des Kaliumspiegels in den Normbereich. Durch den sogenannten Reboundeffekt ist ein erneuter Anstieg nach einer solchen therapeutischen Maßnahme die Folge. Der schnelle Wirkeintritt von SZC stellt ein Alleinstellungsmerkmal in der Therapie der Hyperkaliämie dar. Derzeit in Deutschland verfügbare Kaliumbinder senken dagegen das Serumkalium nur mit zeitlicher Verzögerung (SZC: nach 1 Stunde, SPS/CPS: nach >4 Stunden, Patiomer: nach 4-7 Stunden) (5, 77). Auf Basis der Daten der Meta-Analyse der **Korrekturphase** sowie der Studie ENERGIZE wird insbesondere auf Basis der schnellen Kaliumsenkung ein **nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

SZC deckt überdies auch den therapeutischen Bedarf der PatientInnen in der Erhaltungsphase: Die Ergebnisse der drei RCT ZS-003, ZS-004 und HARMONIZE GL sowie der einarmigen Langzeitstudien ZS-004E und ZS-005 bestätigen die Wirksamkeit von SZC über einen längeren Behandlungszeitraum. Da der G-BA für die Erhaltungsphase randomisierte Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen fordert, werden die Studien der Erhaltungsphase nicht in die Nutzenbewertung von SZC eingeschlossen. Es wird kein Zusatznutzen für die Erhaltungsphase abgeleitet.

SZC ist das erste Arzneimittel zur Kontrolle der Hyperkaliämie, welches für ein breites PatientInnenkollektiv, insbesondere der besonders vulnerablen Dialysepopulation, sowie in der Korrekturphase, einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf adressiert. Das Serumkalium kann nicht nur schnell, sondern auch langfristig gesenkt werden, da es überschüssiges Kalium aus dem Körper entfernt. Gleichzeitig zeigt sich eine gute Verträglichkeit.

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 4-84: PatientInnengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der PatientInnengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Dialysepflichtige PatientInnen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Korrekturphase	Beleg für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Erhaltungsphase	Kein Zusatznutzen belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-071. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.03.2021]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (zuletzt geändert am 16. Juli 2020, in Kraft getreten am 16. Dezember 2020). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>. [Zugriff am: 16.02.2021]
5. Zieschang S. Hyperkaliämie im Praxisalltag. Arzneiverordnung in der Praxis. 2019.
6. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2020;97(1):42-61.
7. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2017;28(11):3155-65.
8. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DKG), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Patiromer (Hyperkaliämie). Projektnummer IQWiG A18-21, Vers. 1.0. 2018.
9. Amboss - Fachwissen für Mediziner. Elektrolytstörungen Kalium (Hypo- und Hyperkaliämie). 2020.
10. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.

11. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12):934-42.
12. Hoy SM. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalaemia. *Drugs.* 2018;78(15):1605-13.
13. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N Engl J Med.* 2015;373(1):60-72.
14. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care.* 2015;21(15 Suppl):s307-15.
15. Kowey PR. The Role of Potassium. In: Lobo RA, Crosignani PG, Paoletti R, Bruschi F (Hrsg.). *Women's Health and Menopause: New Strategies — Improved Quality of Life.* Boston, MA: Springer US; 2002. S. 151-7.
16. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004667.
17. The Renal Association. *Clinical Practice Guidelines - Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults.* 2020.
18. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, Calkins H, Chin A, Coats A, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace.* 2019.
19. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(1):40-7.
20. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. *European Heart Journal Supplements.* 2019;21(Supplement_A):A12-A9.
21. Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, van Doornewaard A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: A systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2020;74(1):e13421.
22. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2018;32(2):197-212.
23. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):213-21.
24. Patel RB, Tannenbaum S, Viana-Tejedor A, Guo J, Im K, Morrow DA, et al. Serum potassium levels, cardiac arrhythmias, and mortality following non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina: insights from MERLIN-TIMI 36. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(1):18-25.
25. Thongprayoon C CW, Hansrivijit P, Mao MA, Medaura J, Bathini T, Chewcharat A, Erickson SB, . Admission serum potassium levels in hospitalized patients and one-year mortality. *Medicines.* 2020;7(2).
26. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1510-3.

27. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2890-6.
28. Tafesse E, Hurst M, Hoskin L, Badora K, Sugrue D, Qin L, et al. Risk factors associated with the incidence and recurrence of hyperkalaemia in patients with cardiorenal conditions. *Int J Clin Pract*. 2020:e13941.
29. Bansal S, Pergola PE. Current Management of Hyperkalemia in Patients on Dialysis. *Kidney International Reports*. 2020;5(6):779-89.
30. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):339-54.
31. Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Nephrol*. 2016;44(3):179-86.
32. Pun PH, Middleton JP. Dialysate Potassium, Dialysate Magnesium, and Hemodialysis Risk. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3441-51.
33. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, Usvyat LA, Weiner DE, Maddux FW, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2017;69(2):266-77.
34. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):999-1007.
35. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long Interdialytic Interval and Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1099-107.
36. Rhee CM. Serum Potassium and the Long Interdialytic Interval: Minding the Gap. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(1):4-7.
37. Genovesi S, Boriani G, Covic A, Vernooij RWM, Combe C, Burlacu A, et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36:396–405.
38. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (D9480C00005; ENERGIZE). 2019.
39. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase 2/3 Multicenter, Dose-response Study to Assess Efficacy and Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), in Japanese Patients with Hyperkalemia (D9482C00002). 2018.
40. ZS Pharma Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Two-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Microporous, Fractionated, Protonated Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild to Moderate Hyperkalemia (ZS-003). 2015.
41. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase 3b, Multicentre, Prospective, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (D9480C00006; DIALIZE). 2019.
42. ZS Pharma Inc. Clinical Study Report: A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Dose Escalating Study to Investigate the Safety,

- Tolerability and Pharmacodynamics of ZS (fractionated, protonated microporous Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease and Moderate Kidney Dysfunction (ZS-002). 2014.
43. Abbott. i-STAT 1. 2021. Verfügbar unter: <https://www.globalpointofcare.abbott/de/product-details/i-stat-system.html>. [Zugriff am: 05.01.2021]
 44. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):798-809.
 45. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (D9480C00005; ENERGIZE). Appendix 12.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2018.
 46. American Heart Association (AHA). 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care - Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation*. 2005;112(24_supplement):IV-121-IV-5.
 47. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC nephrology*. 2019;20(1):379.
 48. Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group (EMCREG). Hyperkalemia: Advancing Care In The Emergency Department and Intensive Care Unit. 2019.
 49. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884-930.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse vom 20. November 2020.
 51. German Practice Monitor. Prescribed Dialysis sessions per week. 2016. Verfügbar unter: <https://www.dopps.org/DPM/Germany/>. [Zugriff am: 16.02.2021]
 52. Brunelli SM, Spiegel DM, Du Mond C, Oestreicher N, Winkelmayr WC, Kovesdy CP. Serum-to-dialysate potassium gradient and its association with short-term outcomes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(7):1207-14.
 53. International Conference on Harmonisation (ICH). Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1). 1996.
 54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 06.11.2020]
 55. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(9):1723-33.
 56. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney International*. 2015;88(2):404-11.

57. Kashihara N, Nishio T, Osonoi T, Saka Y, Imasawa T, Ohtake T, et al. Correction of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate in Japanese patients with hyperkalemia: a randomized, dose-response, phase 2/3 study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020;24(12):1144-53.
58. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372(3):222-31.
59. Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K, Michelson E, Vishneva E, Zvereva T, et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). *Academic Emergency Medicine*. 2020;27(6):475-86.
60. ClinicalTrials.gov. NCT03303521 - Titel: A Study to Test Whether ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) Can Reduce the Incidence of Increased Blood Potassium Levels Among Dialyzed Patients. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303521>. [Zugriff am: 16.02.2021]
61. ICTRP. JPRN-JapicCTI-183852 - Titel: DIALIZE. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183852>. [Zugriff am: 01.02.2021]
62. EU-CTR. 2017-003029-14 - Titel: A phase 3b, multicenter, prospective, randomized, double blind, placebocontrolled study to reduce incidence of pre-dialysis hyperkalemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003029-14. [Zugriff am: 01.02.2021]
63. ClinicalTrials.gov. NCT01493024 - Titel: Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493024>. [Zugriff am: 16.02.2021]
64. ICTRP. NCT01493024 - Titel: Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia. 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01493024>. [Zugriff am: 01.02.2021]
65. ClinicalTrials.gov. NCT03127644 - Titel: ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan. 2019. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127644>. [Zugriff am: 16.02.2021]
66. ICTRP. NCT03127644 - Titel: ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127644>. [Zugriff am: 01.02.2021]
67. ICTRP. JPRN-JapicCTI-173581 - Titel: A Phase 2/3 Multicenter, Dose-response Study to Assess Efficacy and Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), in Japanese Patients With Hyperkalemia. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173581>. [Zugriff am: 01.02.2021]
68. ClinicalTrials.gov. NCT01737697 - Titel: Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737697>. [Zugriff am: 16.02.2021]
69. ICTRP. NCT01737697 - Titel: Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia. 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01737697>. [Zugriff am: 01.02.2021]

70. ClinicalTrials.gov. NCT03337477 - Titel: A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K =5.8. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337477>. [Zugriff am: 16.02.2021]
71. ICTRP. NCT03337477 - Titel: A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K =5.8. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337477>. [Zugriff am: 01.02.2021]
72. EU-CTR. 2017-003955-50 - Titel: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50. [Zugriff am: 01.02.2021]
73. WIG2 GmbH. A Real-World, Observational, Retrospective Cohort Study in Patients with Hyperkalemia. 2021.
74. AstraZeneca. Clinical Study Protocol: An International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Arrhythmia-Related Cardiovascular Outcomes in Participants on Chronic Hemodialysis with Recurrent Hyperkalemia (DIALIZE-Outcomes). 2021.
75. Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, Girerd N, Duarte K, Ferreira J, et al. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(12):2112-8.
76. Chaaban A, Abouchacra S, Gebran N, Abayechi F, Hussain Q, Al Nuaimi N, et al. Potassium binders in hemodialysis patients: a friend or foe? *Renal failure*. 2013;35(2):185-8.
77. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Fachinformation Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Stand Oktober 2020.
78. TEVA GmbH. Fachinformation CPS Pulver. 2015.
79. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Resonium® A. 2018.
80. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(12):2268-73.

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 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – 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

²¹ 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**Dialysepflichtige PatientInnen**

Datenbankname	Embase Classic+Embase <1947 to 2021 February 11>
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.02.2021
Zeitsegment	
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp hyperkalemia/	23.516
2	hyper#al*.mp.	85.544
3	hyperpotass*.mp.	565
4	1 or 2 or 3	85.662
5	exp sodium zirconium cyclosilicate/	253
6	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	269
7	lokelma*.mp.	22
8	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	7.296
9	SZC*.mp.	7.318
10	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	45.111
11	exp silicate/	10.602
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	59.409
13	4 and 12	373

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

Datenbankname Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to February 10, 2021>
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 12.02.2021
Zeitsegment
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp hyperkalemia/	5.989
2	hyper#al*.mp.	42.433
3	hyperpotass*.mp.	206
4	1 or 2 or 3	42.527
5	exp silicates/	7.410
6	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	111
7	lokelma*.mp.	5
8	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	4.499
9	SZC*.mp.	6.780
10	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	38.893
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	50.009
12	4 and 11	174

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2021
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 12.02.2021
Zeitsegment
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	hyper#al*.mp.	3.961
2	hyperpotass*.mp.	4
3	1 or 2	3.963
4	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	73
5	lokelma*.mp.	8
6	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	248
7	SZC*.mp.	80
8	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	1.605
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1.860
10	3 and 9	88

Korrekturphase

Datenbankname	Embase Classic+Embase <1947 to to 2021 February 11>
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.02.2021
Zeitsegment	
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp hyperkalemia/	23.516
2	hyper#al*.mp.	85.544
3	hyperpotass*.mp.	565
4	1 or 2 or 3	85.662
5	exp sodium zirconium cyclosilicate/	253
6	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	269
7	lokelma*.mp.	22
8	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	7.296
9	SZC*.mp.	7.318
10	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	45.111
11	exp silicate/	10.602
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	59.409
13	4 and 12	373

Datenbankname Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to February 10, 2021>
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 12.02.2021
Zeitsegment
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp hyperkalemia/	5.989
2	hyper#al*.mp.	42.433
3	hyperpotass*.mp.	206
4	1 or 2 or 3	42.527
5	exp silicates/	7.410
6	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	111
7	lokelma*.mp.	5
8	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	4.499
9	SZC*.mp.	6.780
10	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	38.893
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	50.009
12	4 and 11	174

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2021
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 12.02.2021
Zeitsegment
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	hyper#al*.mp.	3.961
2	hyperpotass*.mp.	4
3	1 or 2	3.963
4	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	73
5	lokelma*.mp.	8
6	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	248
7	SZC*.mp.	80
8	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	1.605
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1.860
10	3 and 9	88

Erhaltungsphase

Datenbankname	Embase Classic+Embase <1947 to 2021 February 11>
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.02.2021
Zeitsegment	
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp hyperkalemia/	23.516
2	hyper#al*.mp.	85.544
3	hyperpotass*.mp.	565
4	1 or 2 or 3	85.662
5	exp sodium zirconium cyclosilicate/	253
6	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	269
7	lokelma*.mp.	22
8	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	7.296
9	SZC*.mp.	7.318
10	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	45.111
11	exp silicate/	10.602
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	59.409
13	4 and 12	373

Datenbankname Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to February 10, 2021>
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 12.02.2021
Zeitsegment
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp hyperkalemia/	5.989
2	hyper#al*.mp.	42.433
3	hyperpotass*.mp.	206
4	1 or 2 or 3	42.527
5	exp silicates/	7.410
6	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	111
7	lokelma*.mp.	5
8	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	4.499
9	SZC*.mp.	6.780
10	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	38.893
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	50.009
12	4 and 11	174

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2021
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 12.02.2021
Zeitsegment
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	hyper#al*.mp.	3.961
2	hyperpotass*.mp.	4
3	1 or 2	3.963
4	sodium* zirconium* cyclosilicate*.mp.	73
5	lokelma*.mp.	8
6	(ZS-9* or ZS9* or ZS*).mp.	248
7	SZC*.mp.	80
8	(zir#oni* or Sili#at* or cyclosili#at*).mp.	1.605
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1.860
10	3 and 9	88

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**Dialysepflichtige PatientInnen**

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search; Recruitment status = „All studies“
Suchstrategie	Hyperkalemia [condition or disease] AND Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS-9 OR ZS OR SZC OR silicate OR Zirconium [Intervention/treatment]
Treffer	22

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Search (ohne Advanced)
Suchstrategie	(Hyperkalemia OR Hyperkalaemia OR Hyperkaliemia OR Hyperpotassemia) AND ("Sodium zirconium cyclosilicate" OR ZS OR zirconium OR silicate)
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced
Suchstrategie	Hyperkalemia [Condition] AND Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS OR ZS-9 OR SZC OR silicate OR Zirconium* [Intervention]
Treffer	27

Korrekturphase

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search; Recruitment status = „All studies“
Suchstrategie	Hyperkalemia [condition or disease] AND Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS-9 OR ZS OR SZC OR silicate OR Zirconium [Intervention/treatment]
Treffer	22

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Search (ohne Advanced)
Suchstrategie	(Hyperkalemia OR Hyperkalaemia OR Hyperkaliemia OR Hyperpotassemia) AND ("Sodium zirconium cyclosilicate" OR ZS OR zirconium OR silicate)
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced
Suchstrategie	Hyperkalemia [Condition] AND Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS OR ZS-9 OR SZC OR silicate OR Zirconi* [Intervention]
Treffer	27

Erhaltungsphase

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search; Recruitment status = „All studies“
Suchstrategie	Hyperkalemia [condition or disease] AND Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS-9 OR ZS OR SZC OR silicate OR Zirconium [Intervention/treatment]
Treffer	22

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Search (ohne Advanced)
Suchstrategie	(Hyperkalemia OR Hyperkalaemia OR Hyperkaliemia OR Hyperpotassemia) AND ("Sodium zirconium cyclosilicate" OR ZS OR zirconium OR silicate)
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced
Suchstrategie	Hyperkalemia [Condition] AND Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS OR ZS-9 OR SZC OR silicate OR Zirconi* [Intervention]
Treffer	27

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**Dialysepflichtige PatientInnen**

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen.

Korrekturphase

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen.

Erhaltungsphase

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene gesichtet, alle Treffer konnten anhand Titel und Abstract ausgeschlossen werden.

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

Dialysepflichtige PatientInnen

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-16
ClinicalTrials.gov	22	21 (Position 1-21)	1
EU-CTR	7	6 (Position 22-27)	1
ICTRP	27	26 (Position 28-53)	1
Summe	$\Sigma=56$	$\Sigma=53$	$\Sigma=3$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01493024	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493024	A1 PatientInnenpopulation
(2)	NCT01737697	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737697	A1 PatientInnenpopulation
(3)	NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088073	A1 PatientInnenpopulation
(4)	NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate)10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107092	A5 Studientyp
(5)	NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163499	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(6)	NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875834	A1 PatientInnenpopulation
(7)	NCT03127644	ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127644	A1 PatientInnenpopulation
(8)	NCT03172702	Open-label Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172702	A5 Studientyp
(9)	NCT03283267	A Safety and Pharmacodynamic Study of Healthy Chinese Subjects Administered Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283267	A1 PatientInnenpopulation
(10)	NCT03337477	A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K ≥ 5.8 . ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337477	A6 Studiendauer
(11)	NCT03528681	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528681	A1 PatientInnenpopulation
(12)	NCT03532009	Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532009	A1 PatientInnenpopulation
(13)	NCT03813407	A Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Correction of Hyperkalaemia and Effectiveness of Same Dose to Maintain Normokalaemia.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813407	A1 PatientInnenpopulation
(14)	NCT04063930	The Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes and Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063930	A1 PatientInnenpopulation
(15)	NCT04207203	Healthy Diet Rich in Potassium to Chronic Kidney Disease With Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207203	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(16)	NCT04217590	Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217590	A8 Keine Ergebnisse verfügbar
(17)	NCT04566653	Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566653	A5 Studientyp
(18)	NCT04585542	Comparison of Potassium Binders in the ER. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585542	A6 Studiendauer
(19)	NCT04676646	Study to Assess Efficacy and Safety of SZC for the Management of High Potassium in Patients With Symptomatic HFrEF Receiving Spironolactone. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676646	A1 PatientInnenpopulation
(20)	NCT04727528	Study of the Effect of SZC on Serum Potassium and Serum Bicarbonate in Patients With Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727528	A1 PatientInnenpopulation
(21)	NCT04727840	Potassium Binder in CKD Patients (With Hyperkalemia) (DiPo Trial). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727840	A5 Studientyp
EU-CTR			
(22)	2014-004555-31	A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004555-31	A5 Studientyp
(23)	2017-003955-50	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50	A6 Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(24)	2018-000175-33	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Three Month Duration Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy with Sodium Zirconium EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000175-33	A1 PatientInnenpopulation
(25)	2018-001331-48	A Phase 3, Dose-Escalating Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Increasing Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) Given Three Times Daily for t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001331-48	A1 PatientInnenpopulation
(26)	2019-000595-42	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel, multicentre study of the effects of 12-weeks of sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma) on albuminuria (UACR) in patients with type 2 diab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000595-42	A1 PatientInnenpopulation
(27)	2020-000695-38	Healthy diet rich in potassium containing fruits, vegetables and nuts to chronic kidney disease patients thought the use of sodium zirconium cyclosilicate: A Feasibility Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000695-38	A1 PatientInnenpopulation
ICTRP			
(28)	CTRI/2019/07/020166	Study in Patients With Hyperkalemia-HARMONIZE Asia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020166	A1 PatientInnenpopulation
(29)	DRKS00014825	Multicentre Non-interventional Study of Treatment Outcome in Heart Failure Patients with Hyperkalaemia under RAASi-treatment Receiving Veltassa in Routine Practice. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014825	A5 Studientyp
(30)	EUCTR2018-000175-33-HU	A three months study evaluating if the potassium binder sodium zirconium cyclosilicate can help manage a common side effect of heart failure treatment, and thereby allow heart failure treatment to be improved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter:	A1 PatientInnenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000175-33-HU	
(31)	EUCTR2018-000175-33-SK	A three months study evaluating if the potassium binder sodium zirconium cyclosilicate can help manage a common side effect of heart failure treatment, and thereby allow heart failure treatment to be improved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000175-33-SK	A1 PatientInnenpopulation
(32)	EUCTR2018-001331-48-GB	A study to investigate increasing doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in children under 18 years old who have high blood potassium levels (Hyperkalaemia). Patients will take SZC each day (in one or three doses), until normal blood potassium levels are reached (Normokalaemia). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001331-48-GB	A1 PatientInnenpopulation
(33)	EUCTR2018-001331-48-PL	A study to investigate increasing doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in children under 18 years old who have high blood potassium levels (Hyperkalaemia). Patients will take SZC each day (in one or three doses), until normal blood potassium levels are reached (Normokalaemia). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001331-48-PL	A1 PatientInnenpopulation
(34)	EUCTR2019-000595-42-DK	Effect of Lokelma on protein in the urine in persons with type 2 diabetes and elevated potassium. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000595-42-DK	A1 PatientInnenpopulation
(35)	JPRN-JapicCTI-173545	HARMONIZE Global. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173545	A1 PatientInnenpopulation
(36)	JPRN-JapicCTI-173581	A Phase 2/3 Multicenter, Dose-response Study to Assess Efficacy and Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), in Japanese Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173581	A1 PatientInnenpopulation
(37)	JPRN-JapicCTI-173629	A Phase 3 Multicenter Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173629	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(38)	NCT00874276	Pharmacotoxicology of Trichloroethylene Metabolites. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00874276	A2 Intervention
(39)	NCT01493024	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01493024	A1 PatientInnenpopulation
(40)	NCT01737697	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01737697	A1 PatientInnenpopulation
(41)	NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02088073	A1 PatientInnenpopulation
(42)	NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) 10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02107092	A5 Studientyp
(43)	NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02163499	A5 Studientyp
(44)	NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02875834	A1 PatientInnenpopulation
(45)	NCT03127644	ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03127644	A1 PatientInnenpopulation
(46)	NCT03172702	Open-label Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03172702	A5 Studientyp
(47)	NCT03283267	A Safety and Pharmacodynamic Study of Healthy Chinese Subjects Administered Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	A1 PatientInnenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03283267	
(48)	NCT03337477	A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K =5.8. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337477	A6 Studiendauer
(49)	NCT03528681	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03528681	A1 PatientInnenpopulation
(50)	NCT03813407	A Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Correction of Hyperkalaemia and Effectiveness of Same Dose to Maintain Normokalaemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03813407	A1 PatientInnenpopulation
(51)	NCT04207203	Healthy Diet Rich in Potassium to Chronic Kidney Disease With Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Feasibility Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04207203	A5 Studientyp
(52)	NCT04217590	Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04217590	A8 Keine Ergebnisse verfügbar
(53)	NCT04585542	Comparison of Potassium Binders in the ER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04585542	A6 Studiendauer

Korrekturphase

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-16
ClinicalTrials.gov	22	18 (Position 1-18)	4
EU-CTR	7	6 (Position 19-24)	1
ICTRP	27	22 (Position 25-46)	5
Summe	Σ=56	Σ=46	Σ=10

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088073	A5 Studientyp
(2)	NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate)10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107092	A5 Studientyp
(3)	NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163499	A5 Studientyp
(4)	NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875834	A5 Studientyp
(5)	NCT03172702	Open-label Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172702	A5 Studientyp
(6)	NCT03283267	A Safety and Pharmacodynamic Study of Healthy Chinese Subjects Administered Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283267	A1 PatientInnenpopulation
(7)	NCT03303521	A Study to Test Whether ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) Can Reduce the Incidence of Increased Blood Potassium Levels Among Dialyzed Patients.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303521	A2 Intervention
(8)	NCT03528681	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528681	A5 Studientyp
(9)	NCT03532009	Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532009	A6 Studiendauer
(10)	NCT03813407	A Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Correction of Hyperkalaemia and Effectiveness of Same Dose to Maintain Normokalaemia.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813407	A1 PatientInnenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(11)	NCT04063930	The Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes and Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063930	A6 Studiendauer
(12)	NCT04207203	Healthy Diet Rich in Potassium to Chronic Kidney Disease With Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207203	A5 Studientyp
(13)	NCT04217590	Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217590	A2 Intervention
(14)	NCT04566653	Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566653	A5 Studientyp
(15)	NCT04585542	Comparison of Potassium Binders in the ER. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585542	A2 Intervention
(16)	NCT04676646	Study to Assess Efficacy and Safety of SZC for the Management of High Potassium in Patients With Symptomatic HFrEF Receiving Spironolactone. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676646	A6 Studiendauer
(17)	NCT04727528	Study of the Effect of SZC on Serum Potassium and Serum Bicarbonate in Patients With Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727528	A5 Studientyp
(18)	NCT04727840	Potassium Binder in CKD Patients (With Hyperkalemia) (DiPo Trial). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727840	A5 Studientyp
EU-CTR			
(19)	2014-004555-31	A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004555-31	A5 Studientyp
(20)	2017-003029-14	A phase 3b, multicenter, prospective, randomized, double blind, placebocontrolled study to reduce	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		incidence of pre-dialysis hyperkalemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003029-14	
(21)	2018-000175-33	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Three Month Duration Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy with Sodium Zirconium EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000175-33	A6 Studiendauer
(22)	2018-001331-48	A Phase 3, Dose-Escalating Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Increasing Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) Given Three Times Daily for t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001331-48	A1 PatientInnenpopulation
(23)	2019-000595-42	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel, multicentre study of the effects of 12-weeks of sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma) on albuminuria (UACR) in patients with type 2 diab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000595-42	A6 Studiendauer
(24)	2020-000695-38	Healthy diet rich in potassium containing fruits, vegetables and nuts to chronic kidney disease patients thought the use of sodium zirconium cyclosilicate: A Feasibility Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000695-38	A5 Studientyp
ICTRP			
(25)	CTRI/2019/07/020166	Study in Patients With Hyperkalemia-HARMONIZE Asia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020166	A5 Studientyp
(26)	DRKS00014825	Multicentre Non-interventional Study of Treatment Outcome in Heart Failure Patients with Hyperkalaemia under RAASi-treatment Receiving Veltassa in Routine Practice. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014825	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(27)	EUCTR2018-000175-33-HU	A three months study evaluating if the potassium binder sodium zirconium cyclosilicate can help manage a common side effect of heart failure treatment, and thereby allow heart failure treatment to be improved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000175-33-HU	A6 Studiendauer
(28)	EUCTR2018-000175-33-SK	A three months study evaluating if the potassium binder sodium zirconium cyclosilicate can help manage a common side effect of heart failure treatment, and thereby allow heart failure treatment to be improved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000175-33-SK	A6 Studiendauer
(29)	EUCTR2018-001331-48-GB	A study to investigate increasing doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in children under 18 years old who have high blood potassium levels (Hyperkalaemia). Patients will take SZC each day (in one or three doses), until normal blood potassium levels are reached (Normokalaemia). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001331-48-GB	A1 PatientInnenpopulation
(30)	EUCTR2018-001331-48-PL	A study to investigate increasing doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in children under 18 years old who have high blood potassium levels (Hyperkalaemia). Patients will take SZC each day (in one or three doses), until normal blood potassium levels are reached (Normokalaemia). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001331-48-PL	A1 PatientInnenpopulation
(31)	EUCTR2019-000595-42-DK	Effect of Lokelma on protein in the urine in persons with type 2 diabetes and elevated potassium. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000595-42-DK	A6 Studiendauer
(32)	JPRN-JapicCTI-173545	HARMONIZE Global. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173545	A5 Studientyp
(33)	JPRN-JapicCTI-173629	A Phase 3 Multicenter Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173629	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	JPRN-JapicCTI-183852	DIALIZE. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183852	A1 PatientInnenpopulation
(35)	NCT00874276	Pharmacotoxicology of Trichloroethylene Metabolites. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00874276	A2 Intervention
(36)	NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088073	A5 Studientyp
(37)	NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) 10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107092	A5 Studientyp
(38)	NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163499	A5 Studientyp
(39)	NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875834	A5 Studientyp
(40)	NCT03172702	Open-label Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03172702	A5 Studientyp
(41)	NCT03283267	A Safety and Pharmacodynamic Study of Healthy Chinese Subjects Administered Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283267	A1 PatientInnenpopulation
(42)	NCT03528681	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528681	A5 Studientyp
(43)	NCT03813407	A Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Correction of Hyperkalaemia and Effectiveness of Same Dose to Maintain Normokalaemia. ICTRP. 2021.	A1 PatientInnenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03813407	
(44)	NCT04207203	Healthy Diet Rich in Potassium to Chronic Kidney Disease With Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Feasibility Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04207203	A5 Studientyp
(45)	NCT04217590	Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04217590	A2 Intervention
(46)	NCT04585542	Comparison of Potassium Binders in the ER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04585542	A2 Intervention

Erhaltungsphase

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-16
ClinicalTrials.gov	22	22 (Position 1-22)	0
EU-CTR	7	7 (Position 23-29)	0
ICTRP	27	27 (Position 30-56)	0
Summe	$\Sigma=56$	$\Sigma=56$	$\Sigma=0$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01493024	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493024	A6 Studiendauer
(2)	NCT01737697	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737697	A6 Studiendauer
(3)	NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088073	A6 Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) 10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107092	A5 Studientyp
(5)	NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163499	A5 Studientyp
(6)	NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875834	A6 Studiendauer
(7)	NCT03127644	ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127644	A6 Studiendauer
(8)	NCT03172702	Open-label Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172702	A5 Studientyp
(9)	NCT03283267	A Safety and Pharmacodynamic Study of Healthy Chinese Subjects Administered Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283267	A1 PatientInnenpopulation
(10)	NCT03303521	A Study to Test Whether ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) Can Reduce the Incidence of Increased Blood Potassium Levels Among Dialized Patients.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303521	A2 Intervention
(11)	NCT03337477	A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K \geq 5.8. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337477	A6 Studiendauer
(12)	NCT03528681	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528681	A6 Studiendauer
(13)	NCT03532009	Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532009	A8 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(14)	NCT03813407	A Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Correction of Hyperkalaemia and Effectiveness of Same Dose to Maintain Normokalaemia.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813407	A1 PatientInnenpopulation
(15)	NCT04063930	The Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes and Hyperkalemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063930	A6 Studiendauer
(16)	NCT04207203	Healthy Diet Rich in Potassium to Chronic Kidney Disease With Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207203	A5 Studientyp
(17)	NCT04217590	Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217590	A2 Intervention
(18)	NCT04566653	Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566653	A5 Studientyp
(19)	NCT04585542	Comparison of Potassium Binders in the ER. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585542	A2 Intervention
(20)	NCT04676646	Study to Assess Efficacy and Safety of SZC for the Management of High Potassium in Patients With Symptomatic HFrEF Receiving Spironolactone. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676646	A6 Studiendauer
(21)	NCT04727528	Study of the Effect of SZC on Serum Potassium and Serum Bicarbonate in Patients With Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727528	A6 Studiendauer
(22)	NCT04727840	Potassium Binder in CKD Patients (With Hyperkalemia) (DiPo Trial). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727840	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
(23)	2014-004555-31	A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004555-31	A5 Studientyp
(24)	2017-003029-14	A phase 3b, multicenter, prospective, randomized, double blind, placebocontrolled study to reduce incidence of pre-dialysis hyperkalemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003029-14	A2 Intervention
(25)	2017-003955-50	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50	A2 Intervention
(26)	2018-000175-33	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Three Month Duration Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy with Sodium Zirconium EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000175-33	A8 Keine Ergebnisse verfügbar
(27)	2018-001331-48	A Phase 3, Dose-Escalating Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Increasing Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) Given Three Times Daily for t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001331-48	A1 PatientInnenpopulation
(28)	2019-000595-42	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel, multicentre study of the effects of 12-weeks of sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma) on albuminuria (UACR) in patients with type 2 diab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000595-42	A6 Studiendauer
(29)	2020-000695-38	Healthy diet rich in potassium containing fruits, vegetables and nuts to chronic kidney disease patients thought the use of sodium zirconium cyclosilicate: A Feasibility Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000695-38	
ICTRP			
(30)	CTRI/2019/07/020166	Study in Patients With Hyperkalemia-HARMONIZE Asia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020166	A6 Studiendauer
(31)	DRKS00014825	Multicentre Non-interventional Study of Treatment Outcome in Heart Failure Patients with Hyperkalaemia under RAASi-treatment Receiving Veltassa in Routine Practice. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014825	A5 Studientyp
(32)	EUCTR2018-000175-33-HU	A three months study evaluating if the potassium binder sodium zirconium cyclosilicate can help manage a common side effect of heart failure treatment, and thereby allow heart failure treatment to be improved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000175-33-HU	A8 Keine Ergebnisse verfügbar
(33)	EUCTR2018-000175-33-SK	A three months study evaluating if the potassium binder sodium zirconium cyclosilicate can help manage a common side effect of heart failure treatment, and thereby allow heart failure treatment to be improved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000175-33-SK	A8 Keine Ergebnisse verfügbar
(34)	EUCTR2018-001331-48-GB	A study to investigate increasing doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in children under 18 years old who have high blood potassium levels (Hyperkalaemia). Patients will take SZC each day (in one or three doses), until normal blood potassium levels are reached (Normokalaemia). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001331-48-GB	A1 PatientInnenpopulation
(35)	EUCTR2018-001331-48-PL	A study to investigate increasing doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in children under 18 years old who have high blood potassium levels (Hyperkalaemia). Patients will take SZC each day (in one or three doses), until normal blood potassium levels are reached (Normokalaemia). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001331-48-PL	A1 PatientInnenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(36)	EUCTR2019-000595-42-DK	Effect of Lokelma on protein in the urine in persons with type 2 diabetes and elevated potassium. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000595-42-DK	A6 Studiendauer
(37)	JPRN-JapicCTI-173545	HARMONIZE Global. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173545	A6 Studiendauer
(38)	JPRN-JapicCTI-173581	A Phase 2/3 Multicenter, Dose-response Study to Assess Efficacy and Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), in Japanese Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173581	A6 Studiendauer
(39)	JPRN-JapicCTI-173629	A Phase 3 Multicenter Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173629	A5 Studientyp
(40)	JPRN-JapicCTI-183852	DIALIZE. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183852	A2 Intervention
(41)	NCT00874276	Pharmacotoxicology of Trichloroethylene Metabolites. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00874276	A1 PatientInnenpopulation
(42)	NCT01493024	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01493024	A6 Studiendauer
(43)	NCT01737697	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01737697	A6 Studiendauer
(44)	NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02088073	A6 Studiendauer
(45)	NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) 10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02107092	
(46)	NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02163499	A5 Studientyp
(47)	NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02875834	A6 Studiendauer
(48)	NCT03127644	ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03127644	A6 Studiendauer
(49)	NCT03172702	Open-label Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months in Japanese Subjects With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03172702	A5 Studientyp
(50)	NCT03283267	A Safety and Pharmacodynamic Study of Healthy Chinese Subjects Administered Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03283267	A1 PatientInnenpopulation
(51)	NCT03337477	A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K =5.8. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337477	A6 Studiendauer
(52)	NCT03528681	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03528681	A6 Studiendauer
(53)	NCT03813407	A Study in Children With Hyperkalaemia Between Birth and <18 Years of Age to Evaluate Doses of Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Correction of Hyperkalaemia and Effectiveness of Same Dose to Maintain Normokalaemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03813407	A1 PatientInnenpopulation
(54)	NCT04207203	Healthy Diet Rich in Potassium to Chronic Kidney Disease With Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Feasibility Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04207203	
(55)	NCT04217590	Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04217590	A2 Intervention
(56)	NCT04585542	Comparison of Potassium Binders in the ER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04585542	A2 Intervention

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 Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIALIZE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DIALIZE ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur Verringerung der Inzidenz von Hyperkaliämie vor der Dialyse mit SZC.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung 1 vom 28. Juli 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Stratifizierung von Studienzentrum zu Land <p><u>Änderung 2 vom 15. September 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Entfernen des Endpunkts Herzrhythmusstörungen - Update zum Visiten-Plan - Update zu Begleitmedikation aufgrund neuer Informationen <p><u>Änderung 3 vom 05. Februar 2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Update zum Visiten-Plan - Überarbeitung der Bedingungen für einen vorzeitigen Therapieabbruch - Kleinere Anpassungen der Ein- und Ausschlusskriterien - Ernährungsberatung und Einhaltung von Ernährungseinschränkungen hinzugefügt - Klarstellung der Dialyseadäquanz und der interdialytischen Gewichtszunahme
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. Der Patient/die Patientin bekam dreimal in der Woche für 3 Monate vor Randomisierung eine Hämodialyse (oder Hämodiafiltration) zur Behandlung einer Nierenerkrankung im Endstadium. 4. Zugang zur Hämodialyse während der gesamten Studiendauer 5. Prä-Dialyse sK-Spiegel $>5,4$ mmol/L nach LIDI und $>5,0$ mmol/L nach 1 SIDI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Verschriebenes Kalium im Dialysat ≤ 3 mmol/L während des Screenings</p> <p>7. Anhaltender Blutfluss ≥ 200 mL/min</p> <p>8. Die Heparin-Dosis (falls relevant) muss während des Screenings stabil sein und auch während der Studie voraussichtlich stabil bleiben.</p> <p>9. PatientInnen müssen eine Ernährungsberatung erhalten, die für ESRD geeignet ist.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnahme an der Planung oder Durchführung der Studie 2. Hämoglobin < 9 g/dL beim Screening 3. Mangelnde Einhaltung der Hämodialyse-Anordnungen während der zweiwöchigen Periode vor Screening 4. Patienten, die mit Natriumpolystyrolsulfonat, Calciumpolystyrolsulfonat oder Patiromer innerhalb der letzten 7 Tage vor Screening behandelt wurden oder während der Studie voraussichtlich eines dieser Medikamente benötigen werden. 5. Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Epilepsie oder thrombotisches Ereignis innerhalb 12 Wochen vor Randomisierung 6. Labordiagnose einer Hypokaliämie, Hyperkaliämie oder schweren Azidose innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung 7. Pseudohyperkaliämie als Folge einer hämolysierten Blutprobe 8. Schwere Leukozytose ($> 20 \times 10^9/L$) oder Thrombozytose ($\geq 450 \times 10^9/L$) beim Screening 9. Polyzythämie (> 14 g/dL) beim Screening 10. Diagnostizierte Rhabdomyolyse innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung 11. Patienten, die mit Lactulose, Rifaximin oder einem anderen nicht absorbierbaren Antibiotikum innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. 12. Patienten, die unfähig sind oral SZC einzunehmen. 13. PatientInnen mit einem vorgesehenen Datum für einen Nierentransplantation 14. PatientInnen mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten 15. Frauen, die schwanger sind oder stillen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 16. Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie verhüten wie im Protokoll beschrieben oder sind sexuell abstinert. 17. Bekannte Überempfindlichkeit oder frühere Anaphylaxie gegenüber SZC oder Komponenten davon 18. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Studienpräparat einen Monat vor Screening 19. Vorliegen einer Erkrankung, die nach Ansicht der PrüfärztInnen die PatientInnen einem unangemessenen Risiko aussetzte oder die Qualität der zu erzeugenden Daten potenziell gefährdete. 20. Herzrhythmusstörungen, die sofort behandelt werden mussten. 21. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung 22. Vorherige Randomisierung in der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 54 Studienzentren in Japan, Russland, Großbritannien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. SZC (5 g an Tagen ohne Dialyse, oral) 2. Placebo (an Tagen ohne Dialyse, oral) <p>Die PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit SZC 5 g oder Placebo einmal täglich an Tagen, an denen keine Dialyse stattfand über einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen. Die Dosis der Studienmedikation konnte in der 4-wöchigen Einstellungsphase wöchentlich um 5 g gesenkt (falls sK-Spiegel <4 mmol/L) bzw. um 5 g erhöht werden (falls sK-Spiegel >5 mmol/L). Die Maximaldosis lag bei 15 g täglich. Nach der Behandlung wurden die PatientInnen für weitere 2 Wochen nachbeobachtet.</p>
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><u>Primärer Endpunkt:</u> Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von SZC in der Behandlung von Hyperkaliämie bei Hämodialysepatienten. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen, die auf das LIDI folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Häufigkeit und Anteil der Patienten, die eine dringende Intervention benötigen, um den sK-Spiegel zu reduzieren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Unerwünschte Ereignisse, Änderungen der Laborwerte, physikalische Untersuchung, Vitalwerte, EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	90 PatientInnen in der Behandlungsgruppe sowie 90 PatientInnen der Placebo-Gruppe ergeben eine Power $\geq 90\%$ bei einer Ereignisrate im Placebo-Arm von $\leq 0,3$ und einer Differenz in den Anteilen der Ereignisraten von 0,25. Getestet wurde mit einem zweiseitigen exaktem Fishertest und einem Signifikanzniveau von 5%. Die Differenz von 0,25 wurde basierend auf ähnlichen Effekten in vorherigen Studien mit ZS bei PatientInnen mit Hyperkaliämie gewählt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales computergeneriertes Randomisierungsschema wurde für die Randomisierung in die Behandlungsarme und die Zuteilung der Randomisierungsnummern der PatientInnen verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/IVRS gewährleistet (unabhängig und zentral).
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 Randomisierungscodes wurden computergestützt unter Verwendung des Global randomisation system (GRand) durch AstraZeneca R&D erstellt. Die Randomisierung wurde mit Hilfe des IVRS/IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, single-dummy Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebopulver hatte exakt das gleiche Aussehen, Geschmack, Geruch und Verabreichungsart wie SZC.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt wurde mittels zweiseitigem exaktem Fisher-Test bei einem Signifikanzniveau von 5% analysiert. Zusätzlich zum exakten Fisher-Test wurde das Odds Ratio zwischen der SZC- und Placebo-Behandlungsgruppe mit dem dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Analysen wurden zusätzlich mittels einer Subgruppe mit nur japanischen PatientInnen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	SZC 10 g vs. Placebo a) 97:99 b) 96:99 c) 97:99
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten/der ersten Patientin: 14. Dezember 2017 Letzte Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin: 07. November 2018 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EKG: Elektrokardiogramm; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; LIDI: Langes interdialytisches Intervall; SIDI: Kurzes interdialytisches Intervall; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

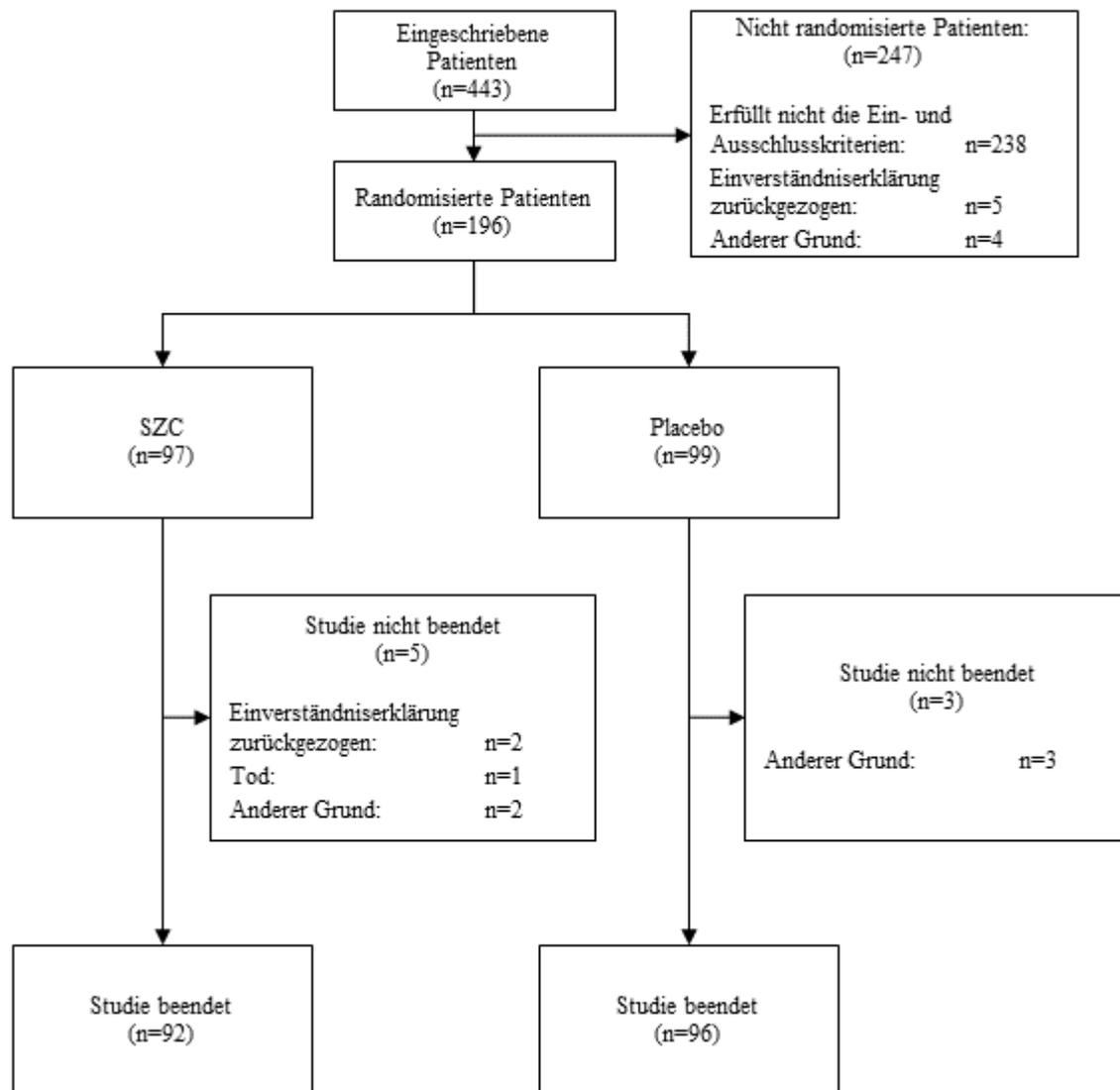


Abbildung 53: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DIALIZE

SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZS-002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ZS-002 ist eine multizentrische randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Toleranz und Pharmakokinetik von SZC bei PatientInnen mit milder Hyperkaliämie bei chronischer Nierenerkrankung und moderater Nierenfunktionsstörung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-Studie Zuteilungsverhältnis: 2:4:4:5
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderung 1 vom 17.11.2011:</u> Der primäre Zweck der Änderung bestand darin die Analyse der 24-Stunden-Urinproben der Zirconium-Proben einzubeziehen, Inkonsistenzen zu korrigieren und Änderungen der Biomarker-Proben und der Handhabungsanforderungen zu dokumentieren. <u>Änderung 2 vom 20.3.2012:</u> Der primäre Zweck der Änderung bestand darin, das GFR-Kriterium von 40-60 mL/min in 30-60 mL/min zu ändern, Inkonsistenzen zu korrigieren und Erfassung der Plasmakaliumproben hinzuzufügen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. GFR zwischen 40-60 mL/min, mittels CKD-EPI-Gleichung geschätzt. Nach dem Screening wurden 2 zusätzliche GFR-Werte zwischen 40-60 mL/min innerhalb von 24 Stunden wiederholt, bevor die Aufnahme erlaubt wurde. Nach Abschluss der Kohorte 1 und nach 27 von 36 PatientInnen in Kohorte 2 wurde das Protokoll geändert, um die GFR-Kriterien zu erweitern und PatientInnen mit einer GFR zwischen 30-60 mL/min zuzulassen. 4. sK zwischen 5,0-6,0 mmol/L beim Screening 5. Fähigkeit zu wiederholten Blutentnahmen oder einer wirksamen Venenkatheterisierung 6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle praktizieren. <u>Ausschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pseudohyperkaliämie, wie z. B. exzessives Zusammenpressen der Faust, hämolysierte Blutprobe, schwere Leukozytose oder Thrombozytose 2. Behandlung mit Laktulose, Rifaximin (Xifaxan[®]) oder anderen nicht absorbierten Antibiotika bei Hyperammonämie innerhalb der letzten 7 Tage 3. Behandlung mit Resinen (z. B. Sevelameracetat, Calciumacetat oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Calciumcarbonat, Lanthanarbonat, SPS [z. B. Kayexalate[®]]) innerhalb der letzten 7 Tage</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten 5. HIV-positiv 6. Schwere körperliche oder geistige Behinderung und nach Ansicht der PrüferInnen nicht in der Lage, die mit dem Prüfplan verbundenen Aufgaben zu erfüllen. 7. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planen, schwanger zu werden. 8. Ketoazidose/Übersäuerung 9. Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre (andere als erfolgreich behandeltes Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder Prostatakrebs im Frühstadium) 10. Vorliegen einer Erkrankung, die nach Ansicht der PrüferInnen die PatientInnen einem unangemessenen Risiko aussetzte oder die Qualität der zu erzeugenden Daten potenziell gefährdete. 11. Bekannte Überempfindlichkeit oder frühere Anaphylaxie gegenüber SZC oder Komponenten davon 12. Herzrhythmusstörungen, die sofort behandelt werden mussten. 13. EKG-Veränderungen im Zusammenhang mit Hyperkaliämie 14. Akutes Nierenversagen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 9 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. SZC (0,3 g dreimal täglich, oral) 2. SZC (3,0 g dreimal täglich, oral) 3. SZC (10,0 g dreimal täglich, oral) 4. Placebo (dreimal täglich, oral) <p>Die Dosen wurden jeweils mit der Mahlzeit verabreicht über eine Behandlungsdauer von 48 Stunden.</p>
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><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Das primäre Ziel der Studie war es die Sicherheit, Toleranz und Wirksamkeit von 3 unterschiedlichen Dosen SZC bei PatientInnen mit moderater Nierenfunktionsstörung und milder Hyperkaliämie zu bewerten.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach den ersten 48 Stunden zwischen SZC und Placebo.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Weitere sK-Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden der Studienbehandlung - Zeit bis zum Abfall des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L - Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels - Anteil der PatientInnen mit Normalisierung des sK-Spiegels nach 24, 48, 72, und 96 Stunden nach Start der Behandlung und zu Studienende <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und Anteil der PatientInnen mit unerwünschten Ereignissen - Vitalzeichen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Gegenüber den geplanten Analysen im endgültigen Protokoll und den geplanten Analysen im endgültigen statistischen Analyseplan wurden zwei Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Definition von Studienbeginn wurde von dem Mittel der Screening-Messungen auf das Mittel der Screening-Messungen und der Studienbeginnwerten vor der Behandlung geändert. - Die primäre Wirksamkeitsanalyse für sK über die ersten 48 Stunden nach Verabreichung der ersten Dosis wurde von einem patientenspezifischen Mittelwert der Steigungen (auf einer Log-Skala) in ein Längsschnittmodell umgewandelt, welches alle auswertbaren Daten über die ersten 48 Stunden nach Verabreichung der Studienbehandlung enthält.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>24 PatientInnen in der mittleren und hohen Dosierungsgruppe und 12 PatientInnen in der niedrigen Dosierungsgruppe werden jeweils mit den 30 PatientInnen der Placebo-Behandlungsgruppe verglichen, um eine sK-Reduktion von 10% zu Studienbeginn (auf der Log-Skala) für SZC vs. Placebo mit mindestens 80% Power und einem zweiseitigem Typ-I-Fehlers unter Verwendung des t-Tests nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales computergeneriertes Randomisierungsschema wurde für die Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in die Behandlungsarme und die Zuteilung der Randomisierungsnummern der PatientInnen verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung je Studienzentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Identisch aussehende SZC- und Placebo-Fläschchen wurden mit einem eindeutigen numerischen Code etikettiert. Allen PatientInnen wurde ein spezifischer numerischer Code für die Studienmedikation zugewiesen, der sich auf dem Flaschenetikett befand. Jede Person erhielt die jeweilige Studienmedikation nur mit dem ihr zugewiesenen numerischen Code.
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 Randomisierung erfolgte durch ZS Pharma. Sobald die PatientInnen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, rief der Beauftragte Sovereign Pharmaceuticals an, um den Randomisierungscode zu erhalten. Die Randomisierungscodes wurden telefonisch mitgeteilt, wobei eine Bestätigung per Fax oder E-Mail direkt an den pharmazeutischen Unternehmer vor Ort erfolgte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, single-dummy Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Pulver hatte exakt das gleiche Aussehen, Geschmack, Geruch und Verabreichungsart wie SZC.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der zweiseitige Hypothesentest basiert auf der mittleren Änderungsrate von sK über die ersten 48 Stunden nach Studienbeginn mit den folgenden Hypothesen: - <u>Nullhypothese H₀</u> : Alle mittleren Änderungsraten von sK sind gleich für alle vier Behandlungsarme. - <u>Alternativhypothese: H₁</u> : Die mittlere Änderungsrate erhöht sich mit steigender Dosis. Im Falle eines signifikanten Effekts (p<0,05) wurden die folgenden paarweisen Vergleiche durchgeführt: - SZC 10 g vs. Placebo - SZC 3 g vs. Placebo - SZC 0,3 g vs. Placebo
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen sowie weitere Analysen geplant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	SZC 0,3 g vs. SZC 3 g vs. SZC 10 g vs. Placebo a) 12 vs. 24 vs. 24 vs. 30 b) 12 vs. 24 vs. 24 vs. 30 c) 12 vs. 24 vs. 24 vs. 30
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten/der ersten Patientin: 28. November 2011 Letzte Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin: 22. Mai 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet
a: nach CONSORT 2010. CKD: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EKG: Elektrokardiogramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; sK: Serumkalium; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

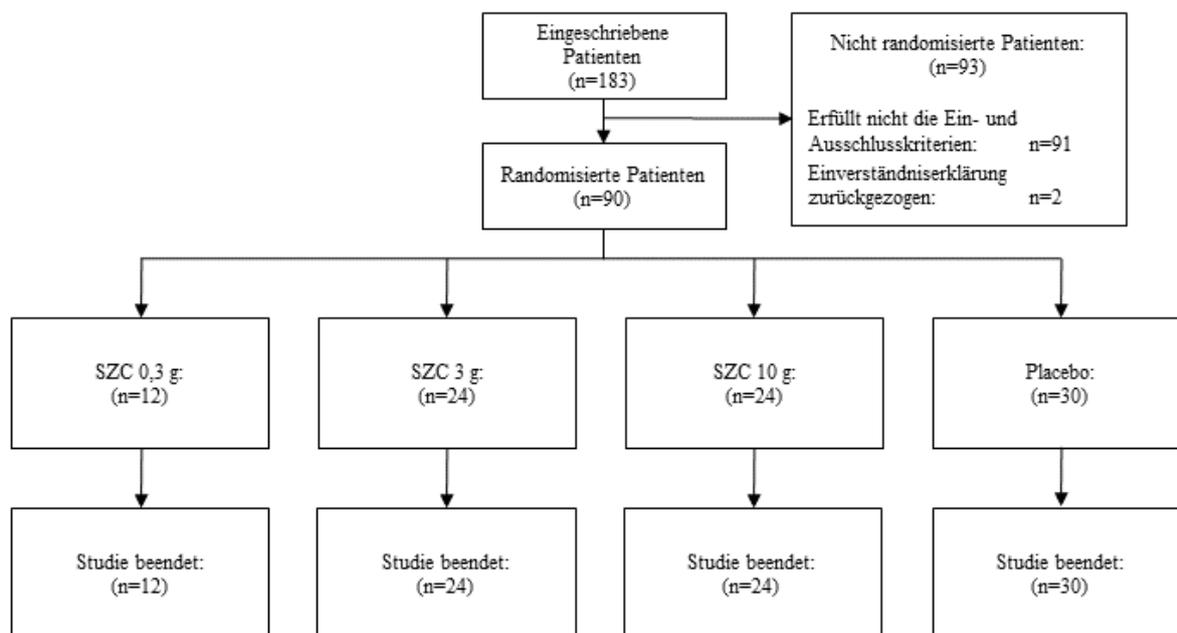


Abbildung 54: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ZS-002

SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D9482C00002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie D9482C00002 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II/III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Toleranz von SZC bei japanischen PatientInnen mit Hyperkaliämie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II/III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderung 1 vom 14.06.2014:</u> - Wenn eGFR-Messungen innerhalb eines Monats vor Visite 1 durchgeführt wurden, kann die letzte Messung für Visite 1 verwendet werden, um die Belastung der PatientInnen zu senken.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Änderung 2 vom 26.09.2017:</u> - Das geschätzte Datum der letzten Visite des letzten Visite wurde im CSP angepasst.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. Zwei aufeinanderfolgende i-STAT-Kaliumwerte, im Abstand von 60 (± 10 Minuten) gemessen, zwischen $\geq 5,1$ bis $\leq 6,5$ mmol/L. Die Messung musste innerhalb eines Tages vor der ersten Dosierung erfolgen. 4. Fähigkeit zu wiederholten Blutentnahmen oder einer wirksamen Venenkatheterisierung 5. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle praktizieren. <u>Ausschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie 2. Pseudohyperkaliämie, wie z. B. exzessives Zusammenpressen der Faust, hämolytierte Blutprobe, schwere Leukozytose oder Thrombozytose 3. Behandlung mit Laktulose, Rifaximin (Xifaxan[®]) oder anderen nicht absorbierten Antibiotika bei Hyperammonämie innerhalb der letzten 7 Tage 4. Behandlung mit Resinen (z. B. Sevelameracetat, Calciumacetat oder Calciumcarbonat, Lanthanarbonat, SPS [z. B. Kayexalate[®]]) innerhalb der letzten 7 Tage 5. Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten 6. Schwere körperliche oder geistige Behinderung und nach Ansicht der PrüferInnen nicht in der Lage, die mit dem Prüfplan verbundenen Aufgaben zu erfüllen. 7. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planen, schwanger zu werden. 8. PatientInnen mit einer aktiven oder Vorgeschichte einer diabetischen Ketoazidose 9. Vorliegen einer Erkrankung, die nach Ansicht der PrüferInnen die PatientInnen einem unangemessenen Risiko aussetzte oder die Qualität der zu erzeugenden Daten potenziell gefährdete. 10. Bekannte Überempfindlichkeit oder frühere Anaphylaxie gegenüber SZC oder Komponenten davon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Behandlung mit einem Medikament oder Gerät innerhalb der letzten 30 Tage, welches zum Zeitpunkt des Studieneintritts noch keine behördliche Genehmigung erhalten hatte. 12. Herzrhythmusstörungen, die sofort behandelt werden mussten. 13. Dialyse
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 24 Zentren in den Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. SZC (5,0 g dreimal täglich, oral) 2. SZC (10,0 g dreimal täglich, oral) 3. Placebo (dreimal täglich, oral) Die Dosen wurden über eine Behandlungsdauer von 48 Stunden verabreicht.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Das primäre Ziel der Studie war es die Sicherheit, Toleranz und Wirksamkeit von 2 unterschiedlichen Dosen SZC bei japanischen PatientInnen mit Hyperkaliämie zu bewerten. Der primäre Endpunkt war die Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach den ersten 48 Stunden zwischen SZC und Placebo. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der PatientInnen mit Normokaliämie nach 48 Stunden - Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels nach den ersten 24 Stunden - Anteil der PatientInnen mit Normokaliämie zu allen vorgegebenen Zeitpunkten - Mittlere absolute und prozentuale Veränderung des sK-Spiegels - Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels - Zeit bis zum Abfall des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen vor Entblindung der Studiendaten: <ul style="list-style-type: none"> - Aufnahme eines weiteren sekundären Endpunkts: „Zeit bis zum Anstieg des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L“, um einen unterstützenden Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. - Der eGFR zu Studienbeginn wurde aus den primären und sekundären Analysemodellen entfernt, da erwartet wurde, dass nur wenige PatientInnen im Stratum eGFR >60 mL/min/1,73 m² sein werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde für den primären Endpunkt anhand eines Random-slope-Modells mit Parameterschätzer basierend auf der Studie ZS-003 gerechnet. Basierend auf diesen Parametern werden 34 PatientInnen pro Behandlungsarm benötigt für eine Power von 95%, um eine Differenz in den Slopes von 0,055/Tag (SZC 10 g vs. Placebo), bzw. eine Power von 83%, um eine Differenz von 0,030/Tag (SZC 5 g vs. Placebo) zu erkennen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales computergeneriertes Randomisierungsschema wurde für die Randomisierung in die Behandlungsarme und die Zuteilung der Randomisierungsnummern der PatientInnen verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach eGFR.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet (unabhängig und zentral).
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 Randomisierung wurde mit Hilfe des IVRS/IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, single-dummy Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Pulver hatte exakt das gleiche Aussehen, Geschmack, Geruch und Verabreichungsart wie SZC.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der primäre Endpunkt der Studie wurde in zwei Schritten mittels hierarchischen Testens geprüft.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schritt 1: Vergleich der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden zwischen SZC 10 g und Placebo. $H_{0,L}: \beta_P = \beta_L$ vs. $H_{A,L}: \beta_P \neq \beta_L$</p> <p>Schritt 2: Vergleich der exponentiellen Änderungsrate nach 48 Stunden zwischen SZC 5 g und Placebo. $H_{0,H}: \beta_P = \beta_H$ vs. $H_{A,H}: \beta_P \neq \beta_H$</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppen waren für den primären Endpunkt präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz (ja vs. nein) - Diabetes mellitus (ja vs. nein) - Chronische Nierenerkrankung (ja vs. nein) - RAASi-Medikation (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>SZC 5 g vs. SZC 10 g vs. Placebo</p> <p>a) 34 vs. 36 vs. 33 b) 34 vs. 36 vs. 33 c) 34 vs. 36 vs. 33</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten/der ersten Patientin: 14. Juni 2017</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin: 23. Februar 2018</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet
<p>a: nach CONSORT 2010. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CSP: Clinical Study Protocol; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; sK: Serumkalium; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

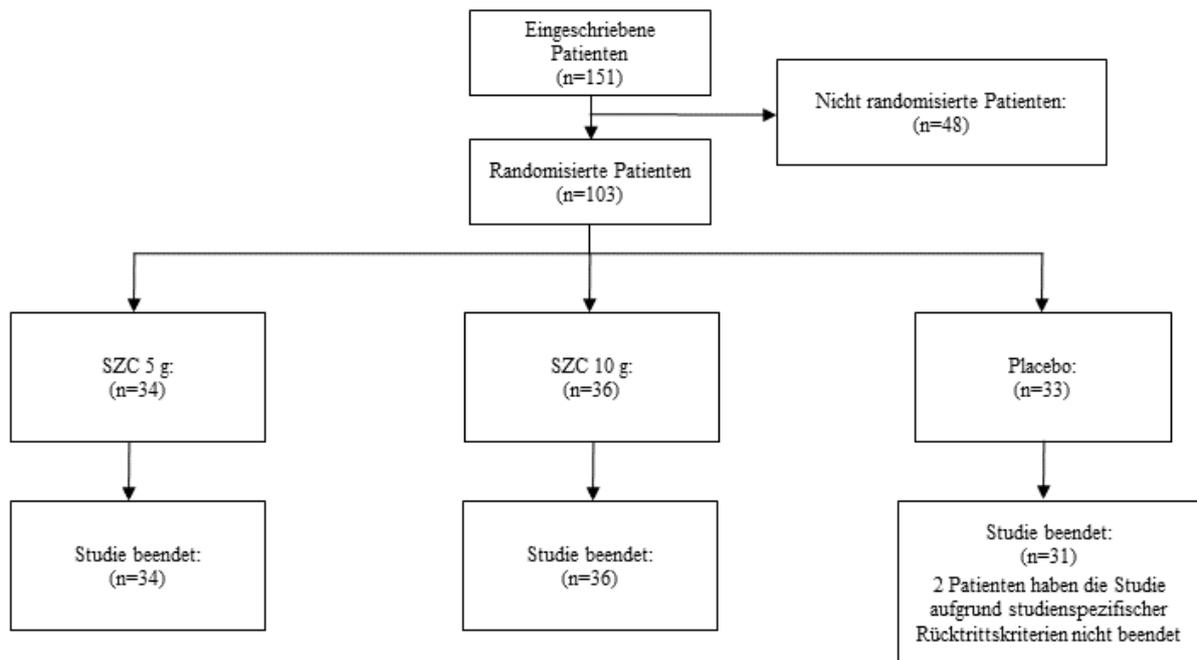


Abbildung 55: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D9482C00002

SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZS-003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ZS-003 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von SZC in PatientInnen mit milder bis moderater Hyperkaliämie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderung 1 vom 13.11.2012:</u> - Standardisierung der Visitenzeiten <u>Änderung 2 vom 17.2.2012:</u> - Veränderung des Einschlusskriteriums, um PatientInnen mit einem durchschnittlichen i-STAT Kaliumwert von 5,0 mmol/L beim Screening zuzulassen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - PatientInnen mit Azidämie wurden zugelassen. - PatientInnen mit diabetischer Ketoazidose wurden ausgeschlossen. - Ausschlusskriterium wurde von PatientInnen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus auf PatientInnen mit Basis-Bolus-Insulin geändert. <p><u>Änderung 3 vom 25.1.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Klarstellungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien - Klarstellung der Abbruchregeln in Bezug auf EKG-Änderungen <p><u>Änderung 3a vom 1.4.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen des Sammelns von Blut- und Urinproben zur Analyse des Zirconiumlevels an den Studientagen 0, 1, 2, 3, 9, 15 und 21 <p><u>Änderung 3b vom 9.5.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Angabe, dass die Studie auch in Südafrika durchgeführt wird. <p><u>Änderung 3c vom 10.5.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erlaubnis für ZS Pharma zum Sammeln von Blut- und Urinproben in zusätzlichen Studienzentren in den USA <p><u>Änderung 3d vom 19.7.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Entfernen des Ausschlusskriteriums „HIV-positiv“ (nur in Südafrika)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. Mittlerer i-STAT Kaliumgehalt zwischen 5.0 und 6.5 mmol/L, einschließlich beim Screening 4. Fähigkeit zu wiederholten Blutentnahmen oder einer wirksamen Venenkatheterisierung 5. Frauen im gebärfähigen Alter mussten 2 Formen medizinisch akzeptabler Empfängnisverhütungen anwenden (mindestens eine Barrieremethode) und beim Screening einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen. Frauen, die chirurgisch steril waren, oder Frauen, die mindestens 2 Jahre lang nach der Menopause waren, wurden nicht als Frauen im gebärfähigen Alter betrachtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pseudohyperkaliämie-Zeichen und -Symptome, wie z. B. hämolytierte Blutprobe durch exzessives Zusammendrücken der Faust, um die Venen hervorzuheben, schwierige oder traumatische Venenpunktion oder schwere Leukozytose oder Thrombozytose in der Anamnese. 2. Behandlung mit Laktulose, Rifaximin oder anderen nicht absorbierten Antibiotika bei Hyperammonämie innerhalb der letzten 7 Tage 3. Behandlung mit Resinen (z. B. Sevelameracetat, Calciumacetat oder Calciumcarbonat, Lanthanarbonat, SPS [z. B. Kayexalate[®]]) innerhalb der letzten 7 Tage 4. Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten 5. HIV-positiv, mit Ausnahme der PatientInnen in Studienzentren in Südafrika 6. Schwer körperlich oder geistig behindert und nach Ansicht der PrüferInnen nicht in der Lage, die mit dem Prüfplan verbundenen Aufgaben zu erfüllen. 7. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planen, schwanger zu werden. 8. Diabetische Ketoazidose 9. Vorliegen einer Erkrankung, die nach Ansicht der PrüferInnen die PatientInnen einem unangemessenen Risiko aussetzte oder die Qualität der zu erzeugenden Daten potenziell gefährdete. 10. Bekannte Überempfindlichkeit oder frühere Anaphylaxie gegenüber SZC oder Komponenten davon 11. Vorherige Behandlung mit SZC 12. Behandlung mit einem nicht zugelassenen Präparat oder Gerät innerhalb der letzten 30 Tage 13. Herzrhythmusstörungen, die sofort behandelt werden mussten. 14. Erhalten von Insulin ohne stabile Dosis 15. Dialyse
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 65 Zentren in den USA, Australien und Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Akute Phase:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. SZC (1,25 g dreimal täglich, oral) 2. SZC (2,5 g dreimal täglich, oral) 3. SZC (5 g dreimal täglich, oral) 4. SZC (10 g dreimal täglich, oral) 5. Placebo (dreimal täglich, oral)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Dosen wurden jeweils mit der Mahlzeit verabreicht über eine Behandlungsdauer von 48 Stunden.</p> <p><u>Subakute Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SZC (1,25 g einmal täglich, oral) 2. SZC (2,5 g einmal täglich, oral) 3. SZC (5 g einmal täglich, oral) 4. SZC (10 g einmal täglich, oral) 5. Placebo (einmal täglich, oral) <p>Nach den ersten 48 Stunden Behandlung wurden die normokaliämischen PatientInnen der 4 Dosierungsgruppen im Verhältnis 1:1 zwischen der zuvor erhaltenen SZC-Dosierung oder dem dazugehörigen Placebo randomisiert. Patienten, die während der akuten Phase zu Placebo randomisiert worden sind, erhielten in der subakuten Phase entweder SZC 1,25 g oder SZC 2,5 g. Studienpräparate wurden in der subakuten Phase morgens für 12 Tage verabreicht.</p>
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><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Primäres Ziel der Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von 4 unterschiedlichen Dosen SZC (1,25 g, 2,5 g, 5 g und 10 g) bei PatientInnen mit milder bis moderater Hyperkaliämie zu bewerten.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war für die akute Phase der Anteil der Patienten, die eine Normokaliämie nach 48 Stunden erreichen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der subakuten Phase war die kumulative Anzahl an normokaliämischen Tagen während der 12 Tage Behandlung.</p> <p><u>Weitere sK-Endpunkte (Akutphase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels - Veränderung des sK-Spiegels - Zeit bis zum Abfall des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L - Zeit bis zur Normalisierung des sK-Spiegels <p><u>Weitere sK-Endpunkte (subakute Phase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exponentielle Änderungsrate des sK-Spiegels - Zeit bis zum Rückfall im sK-Spiegel - Gesamtanzahl an normokaliämischen Tagen - Anteil der PatientInnen mit Normalisierung des sK-Spiegels zu Studienende - Veränderung des sK-Spiegels - Zeit bis zur Steigung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die akute und subakute Phase wurden getrennte Fallzahlberechnungen durchgeführt.</p> <p><u>Akute Phase:</u></p> <p>Für die akute Phase hat eine Fallzahl von 750 PatientInnen (150 PatientInnen pro Behandlungsarm) unter Verwendung eines zweiseitigen Hypothesentests eine Power von 98% und einen Typ-I-Fehler von 5%, um eine 5%ige relative Risikoreduktion festzustellen für eine beliebige Dosis vs. Placebo.</p> <p><u>Subakute Phase:</u></p> <p>134 PatientInnen (je 67 PatientInnen pro SZC- und dazugehöriger Placebo-Behandlungsgruppe) hatten eine Power von 80% und einen Typ-I-Fehler von 5% um für einen zweiseitigen Hypothesentest einen 5%igen relativen Unterschied zwischen der SZC- und der dazugehörigen Placebo-Gruppe nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales computergeneriertes Randomisierungsschema wurde für die Randomisierung in die Behandlungsarme und die Zuteilung der Randomisierungsnummern der PatientInnen verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung je Studienzentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Identisch aussehende SZC- und Placebo-Fläschchen wurden mit einem eindeutigen numerischen Code etikettiert. Allen PatientInnen wurde ein spezifischer numerischer Code für die Studienmedikation zugewiesen, der sich auf dem Flaschenetikett befand. Jede Person erhielt die jeweilige Studienmedikation nur mit dem ihr zugewiesenen numerischen Code.
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 Randomisierung erfolgte durch ZS Pharma. Sobald die PatientInnen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, rief der Beauftragte Sovereign Pharmaceuticals an, um den Randomisierungscode zu erhalten. Die Randomisierungscodes wurden telefonisch mitgeteilt, wobei eine Bestätigung per Fax oder E-Mail direkt an den pharmazeutischen Unternehmer vor Ort erfolgte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	a) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, single-dummy Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Pulver hatte exakt das gleiche Aussehen, Geschmack, Geruch und Verabreichungsart wie SZC.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Akute Phase:</u></p> <p>Der zweiseitige Hypothesentest basiert auf dem Anteil PatientInnen mit Normokaliämie nach 48 Stunden mit den folgenden Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Nullhypothese H_0</u>: Der Anteil der PatientInnen mit Normokaliämie ist über alle Behandlungsarme gleich. - <u>Alternativhypothese H_1</u>: Es gibt eine Dosis, bei der oder ab der ein größerer Anteil der PatientInnen eine Normokaliämie erreicht gegenüber Placebo. <p>Die folgenden Hypothesen wurden der Reihe nach zweiseitig getestet ($p=0,05$), bis das Ergebnis des Tests statistisch nicht mehr signifikant war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SZC 10 g vs. Placebo - SZC 5 g vs. Placebo - SZC 2,5 g vs. Placebo - SZC 1,25 g vs. Placebo <p><u>Subakute Phase:</u></p> <p>Zweiseitiger Hypothesentest, ob die weiterführende Behandlung nach der initialen Normalisierung des sK-Spiegels vorteilhaft ist. Nur Daten von PatientInnen, bei denen eine Normalisierung stattfand und deren Dosierung vorteilhaft gegenüber Placebo war, wurden in der Analyse herangezogen.</p> <p>Die folgende Nullhypothese wurde verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Nullhypothese H_0</u>: Die Anzahl der Tage mit normalen sK-Spiegel ist identisch zwischen SZC und dem dazugehörigem Placebo - <u>Alternativhypothese H_1</u>: Es gibt eine Dosis, bei der oder ab der PatientInnen mehr Tage mit einer normalen sK-Konzentration aufweisen als PatientInnen, die mit dem Placebo behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgenden Hypothesen wurden der Reihe nach zweiseitig getestet (p=0,05), bis das Ergebnis des Tests statistisch nicht mehr signifikant war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SZC 10 g vs. Placebo - SZC 5 g vs. Placebo - SZC 2,5 g vs. Placebo - SZC 1,25 g vs. Placebo
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für SZC 10 g und SZC 5 g dreimal täglich in der akuten Phase sowie für die SZC 10 g und SZC 5 g täglich in der subaktiven Phase durchgeführt.</p> <p>Subgruppenanalysen waren für SZC 10 g und SZC 5 g für die folgenden Subgruppenkategorien geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sK-Spiegel - CKD - Kongestive Herzkrankheit - Diabetes mellitus - Gebrauch von RAASi-Medikation - eGFR
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Akute Phase:</u> Placebo vs. SZC 1,25 g vs. SZC 2,5 g vs. SZC 5 g vs. SZC 10 g</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 158:154:141:158:143 b) 158:154:141:157:143 c) 158:154:141:157:143 <p><u>Subakute Phase:</u> SZC 1,25 g vs. SZC 2,5 g Placebo vs. SZC 1,25 g Placebo vs. SZC 2,5 g Placebo vs. SZC 5 g Placebo vs. SZC 10 g</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 46:50 41:49 46:54 68:65 61:63

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) 46:50 41:49 46:54 68:65 61:63 c) 46:50 41:49 46:54 68:64 61:63
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten/der ersten Patientin: 25. November 2012. Letzte Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin: 29. Oktober 2013.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010. CKD: Chronische Nierenerkrankung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; sK: Serumkalium; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

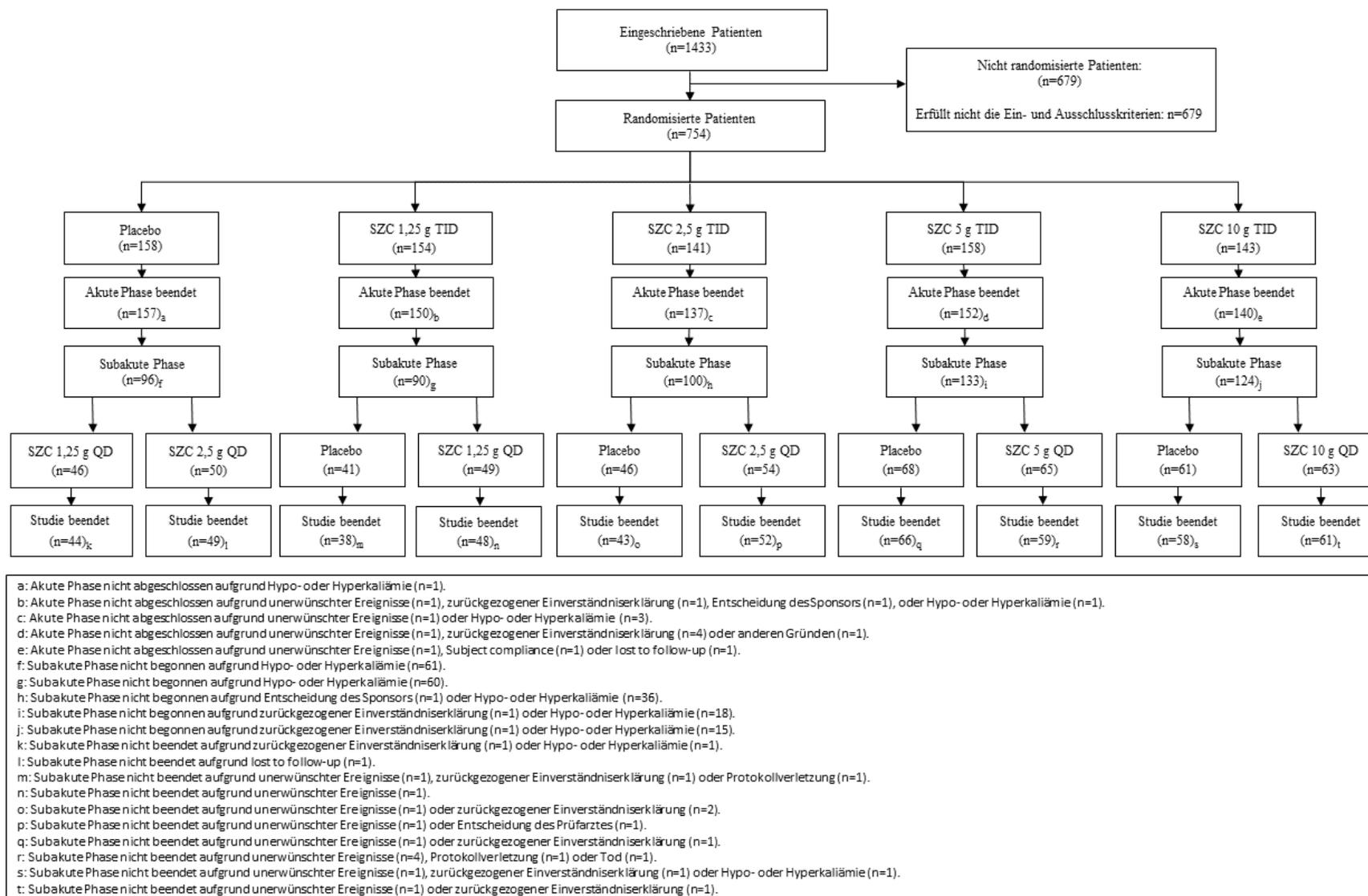


Abbildung 56: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ZS-003

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENERGIZE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ENERGIZE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-Studie zur Bewertung eines Kalium-Normalisierungs-Behandlungsschema einschließlich SZC.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderung 1 vom 13.06.2018:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Kaliumbinder wurden zu den möglichen Medikamenten für die zusätzliche kaliumsenkende Therapie hinzugefügt, um den lokalen Standards gerecht zu werden. - Einschlusskriterien wurden überarbeitet, sodass PatientInnen mit einem sK-Spiegel $\geq 5,8$ mmol/L eingeschlossen werden konnten. - Statistische Hypothesen wurden entfernt, Fallzahlberechnungen und Wirksamkeitsanalysen aufgrund von Veränderungen im Studiendesign überarbeitet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient ist in der Lage, eine unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben 2. Vorliegen einer Einverständniserklärung 3. Alter ≥ 18 Jahre 4. sK-Spiegel $\geq 5,8$ mmol/L bestimmt durch i-STAT. PatientInnen mit einem sK-Spiegel zwischen 5,8 bis 5,9 mmol/L konnten ausschließlich eingeschlossen werden, wenn sie mit Insulin und Glucose in Übereinstimmung mit dem örtlichen Versorgungsstandard behandelt wurden. 5. Fähigkeit zu wiederholten Blutentnahmen oder einer wirksamen Venenkatheterisierung <u>Ausschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mögliche Pseudohyperkaliämie, durch die PrüferInnen beurteilt 2. Hyperkaliämie, ausgelöst durch jegliche Kondition, für die eine gegen die zugrunde liegende Ursache der Hyperkaliämie gerichtete Therapie eine bessere Behandlungsoption gewesen wäre als die Behandlung mit Insulin und Glucose.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die eine sofortige Behandlung erforderten, bevor eine Einverständniserklärung eingeholt werden konnte. 4. Jeglicher Zustand, der eine Kontraindikation für die Behandlung mit dem zu verwendenden schnell wirkenden Insulin darstellt. 5. Vorliegen eines anderen akuten oder chronischen Gesundheitszustands, der in der Meinung der PrüfarztInnen die PatientInnen aufgrund der Schwere der Erkrankung einem unangemessenen Risiko aussetzte oder die Fähigkeit der PatientInnen, die Studienverfahren aufgrund der erforderlichen Interventionen zu befolgen, potenziell gefährdete. 6. Dialysesitzung 4 Stunden vor Randomisierung erwartet 7. Behandlung mit Natriumpolystyrolsulfonat, Calciumpolystyrolsulfonat oder Patiromer innerhalb der letzten 24 Stunden 8. Behandlung mit jeglicher Therapie, die dafür vorgesehen ist den sK-Spiegel zwischen Ankunft im Krankenhaus und Randomisierung zu senken, mit Ausnahme von PatientInnen, die folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - Seit Ankunft im Krankenhaus nicht mehr als einmal mit Insulin behandelt worden - sK-Spiegel gemessen mittels i-STAT oder im örtlichen Labor vor der Gabe von Insulin - Hohe Wahrscheinlichkeit auf Randomisierung in die Studie 9. Bekannte Überempfindlichkeit oder frühere Anaphylaxie gegenüber SZC oder Komponenten davon 10. Bekannte Schwangerschaft oder aktiver Versuch, schwanger zu werden 11. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie 12. Urteil der PrüfarztInnen, dass die PatientInnen nicht an der Studie teilnehmen sollten, da es unwahrscheinlich ist, dass die PatientInnen den Prozeduren, Auflagen oder Anforderungen der Studie folgen werden. 13. Vorherige Randomisierung in die Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 25 Zentren in Dänemark, Italien, Russland und den USA
5	Interventionen	<ol style="list-style-type: none"> 1. SZC (10 g bis zu dreimal, oral) 2. Placebo (bis zu dreimal, oral)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Behandlung erfolgte mit SZC 10 g oder Placebo bis zu dreimal verabreicht über eine Dauer von 10 Stunden. Zusätzlich zur Studienmedikation wurden alle PatientInnen mit Insulin und Glucose behandelt. Nach der Behandlung wurden die PatientInnen für weitere 7 Tage nachbeobachtet.
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><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Das primäre Ziel der Studie war es die Wirksamkeit von SZC gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu Insulin und Glucose hinsichtlich der Reduktion von Kalium 4 Stunden nach der ersten Dosierung zu beurteilen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere absolute Veränderung des sK-Spiegels von Studienbeginn bis 4 Stunden nach Start der Dosierung mit SZC oder Placebo.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der PatientInnen mit sK-Spiegel <6,0 mmol/L nach 1 Stunde und 2 Stunden; mit sK-Spiegel <5,0 mmol/L nach 4 Stunden und keiner weiteren Medikation für Hyperkaliämie in den ersten 4 Stunden der Behandlung - Mittlere absolute Veränderung des sK-Spiegels von Studienbeginn bis 1 und 2 Stunden nach Start der Dosierung - Anteil der Patienten, die eine Normokaliämie erreichen (sK-Spiegel 3,5 bis 5,0 mmol/L). - Anteil der Patienten, die ein sK-Spiegel <5,5 mmol/L nach 1, 2 und 4 Stunden erreichen. - Anteil der Patienten, die ein sK-Spiegel <6,0 mmol/L nach 1, 2 und 4 Stunden erreichen. - Anteil der Patienten, die aufgrund einer Hyperkaliämie eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhalten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie verwendete ein Zuteilungsverhältnis in die Behandlungsarme von 1:1. Basierend auf den Studien ZS-004 und ZS-007, liegt die Standardabweichung der sK-Veränderung 4 Stunden nach Studienbeginn bei 0,7 mmol/L. Angenommen, es liegt eine Differenz in den mittleren Veränderungen der sK-Spiegel nach 4 Stunden von 0,4 mmol/L zwischen Placebo und SZC vor, ergeben 66 PatientInnen pro Behandlungsgruppe eine Power von 90% unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit Signifikanzlevel von 5%. Falls die beobachtete Standardabweichung bei 0,7 liegt, ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Differenz zwischen SZC und Placebo >0,239 mmol/L statistisch signifikant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales computergeneriertes Randomisierungsschema wurde für die Randomisierung in die Behandlungsarme und die Zuteilung der Randomisierungsnummern der PatientInnen verwendet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Land.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet (unabhängig und zentral)
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 Randomisierung und Bereitstellung des IVRS/IWRS erfolgte durch PAREXEL.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, single-dummy Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Pulver hatte exakt das gleiche Aussehen, Geschmack, Geruch und Verabreichungsart wie SZC.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für den primären Endpunkt wurde ein lineares Regressionsmodell mit Kovariaten für Behandlungsgruppe, sK-Spiegel zu Studienbeginn, Zeit von der ersten Dosis Insulin bis zur ersten Dosis der Studienmedikation und der Höhe der ersten Dosis Insulin durchgeführt. Die Differenz der LS-Means zwischen den Behandlungsgruppen mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall wurde zusätzlich zu der mittleren Veränderung und der Standardabweichung dargestellt. Die sekundären Endpunkte wurden bei Möglichkeit analog zu dem primären Endpunkt analysiert. Binäre Endpunkte wurden mittels logistischer Regression mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den gleichen Kovariaten wie für den primären Endpunkt analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt durchgeführt, wo ausschließlich die PatientInnen mit nicht-fehlenden Kaliumwerten aus dem Zentrallabor sowohl zu Studienbeginn als auch nach 4 Stunden berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurde der primäre Endpunkt anhand der i-STAT-Werte anstatt der Werte aus dem Zentrallabor analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	SZC 10 g vs. Placebo a) 33:37 b) 29:33 c) 32:36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten/der ersten Patientin: 13. Februar 2018. Letzte Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin: 21. Dezember 2018.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; LS-Mean: Least Squares Mean; sK: Serumkalium; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

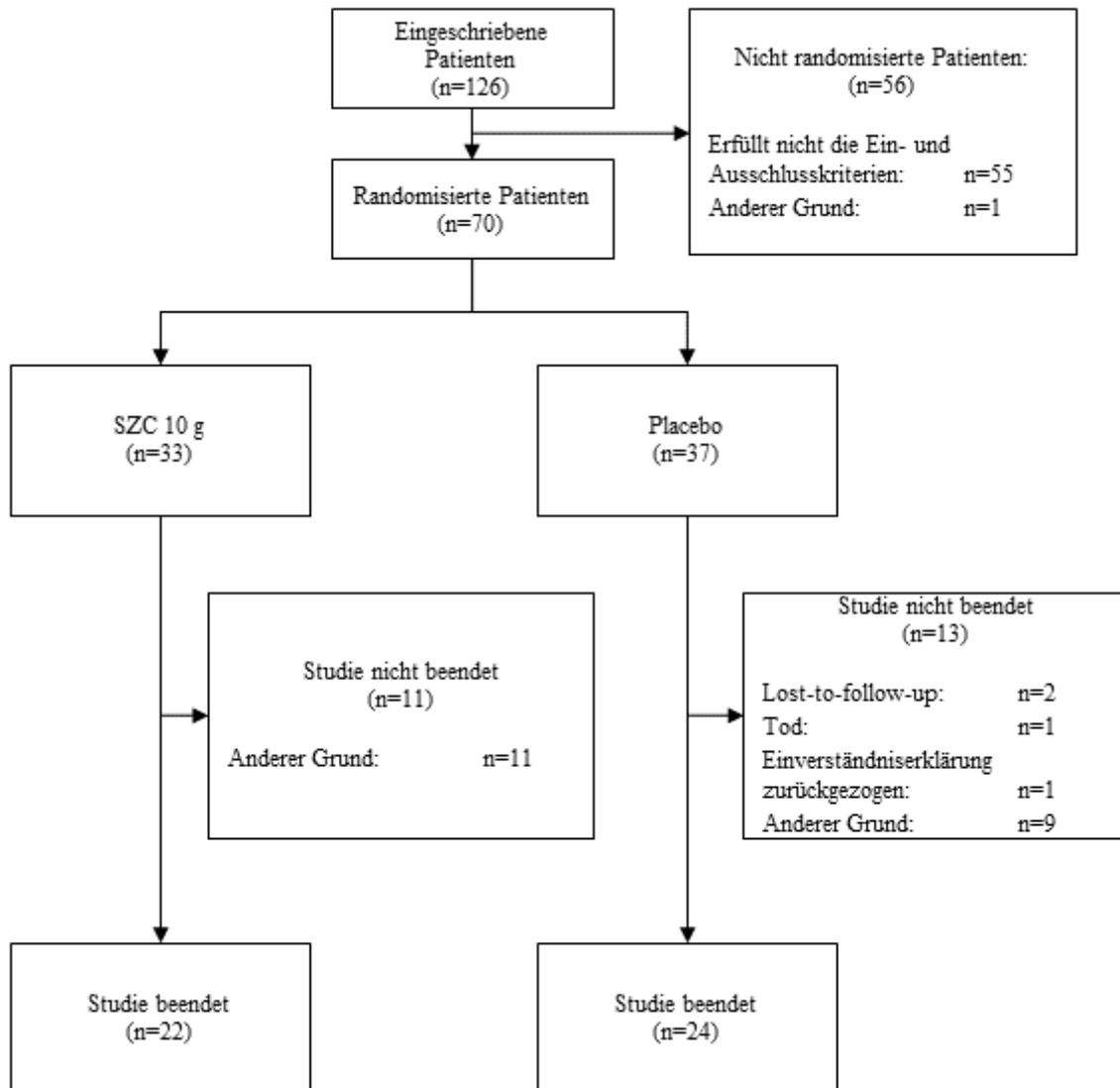


Abbildung 57: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie ENERGIZE

SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat

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 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIALIZE

Studie: DIALIZE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Phase 3b, Multicentre, Prospective, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE) D9480C00006, 26 April 2019, Edition Number 1	CSR
Statistischer Analyseplan 08 January 2019, Edition Number 2	SAP
Klinisches Studienprotokoll 19 July 2017, Edition Number 1	CSP

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 DIALIZE war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-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 Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet.

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:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Kontrollierter sK-Spiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Notwendigkeit einer dringenden Intervention

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle PatientInnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZS-002

Studie: ZS-002**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Dose Escalating Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of ZS (fractionated, protonated microporous Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease and Moderate Kidney Dysfunction CSR-ZS-002, 22 May 2012, Edition Number 1	CSR
Statistischer Analyseplan 12 May 2012, Edition Number 1	SAP
Klinisches Studienprotokoll 08 November 2011, Edition Number 1	CSP

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 ZS-002 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-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 Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet.

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:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Normalisierung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle PatientInnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D9482C00002

Studie: D9482C00002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Phase 2/3 Multicenter, Dose-response Study to Assess Efficacy and Safety of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), in Japanese Patients with Hyperkalemia D9482C00002, 10 August 2018, Edition Number 1	CSR
Statistischer Analyseplan 19 February 2018, Edition Number 2	SAP
Klinisches Studienprotokoll 13 February 2017, Edition Number 1	CSP

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 D9482C00002 war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase II/III-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 Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet.

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:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Normalisierung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle PatientInnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZS-003

Studie: ZS-003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Phase 3, Multicenter, Two-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Microporous, Fractionated, Protonated Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild to Moderate Hyperkalemia CSR-EUZS-003, 14 August 2015, Edition Number 1	CSR
Statistischer Analyseplan 14 March 2013, Edition Number 2	SAP
Klinisches Studienprotokoll 30 October 2012, Edition Number 1	CSP

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 ZS-003 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-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 Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet.

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:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Normalisierung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle PatientInnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENERGIZE

Studie: ENERGIZE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE) D9480C00005, 13 November 2019, Edition Number 1	CSR
Statistischer Analyseplan 09 November 2018, Edition Number 0.7	SAP
Klinisches Studienprotokoll 29 September 2017, Edition Number 1	CSP

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 ENERGIZE war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II-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 Randomisierung und Verblindung der Studienmedikation wurden über das IWRS/ IVRS gewährleistet.

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:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Normalisierung des sK-Spiegels

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten PatientInnen ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle PatientInnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - 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:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Anhang 4-G ist als separates Dokument verfügbar.