

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen
mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4
und Vitamin D-Mangel*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	25
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik.....	50
4.2.1 Fragestellung.....	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	53
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	92
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	93
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	95
4.3.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	113
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	114
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT.....	117
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT.....	122

4.3.1.3.2.1	Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma – RCT	122
4.3.1.3.2.2	Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum – RCT ...	141
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	155
4.3.1.3.4	Sicherheit – RCT	157
4.3.1.3.4.1	Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter– RCT	157
4.3.1.3.4.2	Unerwünschte Ereignisse	200
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	326
4.3.1.3.5.1	Studie CL-3001	336
4.3.1.3.5.2	Studie CL-3002	356
4.3.1.3.5.3	Meta-Analyse	376
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	405
4.3.2	Weitere Unterlagen	406
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	406
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	406
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	406
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	407
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	407
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	409
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	409
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	409
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	409
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	410
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	411
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	411
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	412
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	412
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	412
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	413
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	413
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	414
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	414
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	414
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	415
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	416
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	416
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	417
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	420
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	421
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	421
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	421

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	421
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	422
4.6 Referenzliste.....	424
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	432
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	441
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	444
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	445
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	519
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	546
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen	572

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung zum Ausmaß des Zusatznutzens (ITT-Population)	34
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	54
Tabelle 4-3: Erhebungs- und Auswertungszeitpunkte der patientenrelevanten Endpunkte	64
Tabelle 4-4: Anzahl der Patienten in der ITT- bzw. PP-Population	74
Tabelle 4-5: Berechnung der Effektmaße für dichotome Endpunkte	75
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Klinische Charakteristika der Patienten	100
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsgeschichte der Patienten und Charakterisierung der Vortherapie bzw. Begleittherapie (bei $\geq 30\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme).....	101
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Klinische Charakteristika der Patienten	106
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsgeschichte der Patienten und Charakterisierung der Vortherapie bzw. Begleittherapie (bei $\geq 30\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme).....	107
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität.....	119
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-24: Operationalisierung der Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma	122
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-26: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-28: Häufigkeitsverteilung sowie MW(SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-34: Operationalisierung der Veränderungen des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum	141
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-36: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-38: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	152
Tabelle 4-42: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	155
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-44: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter	157
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-47: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-51: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse den Endpunkt „Absolute Veränderung Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) eingegangen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168

Tabelle 4-55: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-58: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-61: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse den Endpunkt „Absolute Veränderung FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-63: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (mg/l) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-65: Häufigkeitsverteilung sowie MW(SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse die Endpunkte „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²) bzw. Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-68: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse die Endpunkte „Absolute Veränderung der der eGFR (ml/min/1,73 m ²) bzw. Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-71: Operationalisierung der UE	200
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate aller UE“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate aller UE“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – akutes Nierenversagen“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – akutes Nierenversagen“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	300
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	324
Tabelle 4-95: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien CL-3001 und CL-3002 sowie die Meta-Analyse zu den Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit...	329
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Studie CL-3001 (ITT-Population)	336
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie CL-3001 (ITT-Population)	338
Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 30\%$ “ zu EAP für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	344
Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ “ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	345

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	346
Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel \geq 30 ng/ml“ zu EAP für die Subgruppe „Dosierung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	347
Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel \geq 30 ng/ml“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	348
Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel \geq 30 ng/ml“ zu EAP für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	350
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Alter“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	351
Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	353
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (schwer)“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	355
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Studie CL-3002 (ITT-Population)	356
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie CL-3002 (ITT-Population)	358
Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)“ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	365
Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel \geq 30 ng/ml“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	367
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „CKD-Stadium zu Baseline“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	368
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	370
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtrate jeglicher UE“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	371
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	372
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (moderat)“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	373
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (moderat)“ für die Subgruppe „CKD-Stadium zu Baseline“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	374
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ für die Subgruppe „Gewicht“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	375
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Meta-Analyse (ITT-Population)	376
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Meta-Analyse (ITT-Population)	378

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	384
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	385
Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP für die Subgruppe „Gewicht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	386
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ “ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	387
Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	388
Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	389
Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu EAP für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	391
Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml, zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	392
Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ zu EAP für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	395
Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	396
Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtrate jeglicher UE“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtrate jeglicher UE“ für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (moderat)“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ für die Subgruppe „Schwere des sHPT zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	403
Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sind für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-147: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	407
Tabelle 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	407
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	407
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	408
Tabelle 4-151: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	408

Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	410
Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	411
Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	411
Tabelle 4-155: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	412
Tabelle 4-156: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	414
Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	414
Tabelle 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	420
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTAP101-CL-3001	519
Tabelle 4-160: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTAP101-CL-3002	533
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTAP101-CL-3001.....	547
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTAP101-CL-3002.....	556
Tabelle 4-163 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	572
Tabelle 4-164 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	573
Tabelle 4-165 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH \geq 30 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	576
Tabelle 4-166 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH \geq 30 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	577
Tabelle 4-167 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH \geq 10 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	578
Tabelle 4-168 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH \geq 10 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	580
Tabelle 4-169 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	584
Tabelle 4-170 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	586

Tabelle 4-171 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	589
Tabelle 4-172 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	590
Tabelle 4-173 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	592
Tabelle 4-174 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	594

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Rayaldee®	91
Abbildung 4-3: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)	131
Abbildung 4-4: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (PP-Population)	132
Abbildung 4-5: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (ITT-Population)...	135
Abbildung 4-6: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (PP-Population)	136
Abbildung 4-7: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (ITT-Population)...	139
Abbildung 4-8: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (PP-Population)	140
Abbildung 4-9: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)	149
Abbildung 4-10: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (PP-Population)	150
Abbildung 4-11: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im zu Baseline (ITT-Population)	153
Abbildung 4-12: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im zu Baseline (PP-Population)	154
Abbildung 4-13: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population).....	169
Abbildung 4-14: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (ITT-Population)	170
Abbildung 4-15: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (ITT-Population).....	170

Abbildung 4-16: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)	171
Abbildung 4-17: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (PP-Population).....	171
Abbildung 4-18: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (PP-Population)	172
Abbildung 4-19: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)	180
Abbildung 4-20: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (ITT-Population)	181
Abbildung 4-21: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (PP-Population)	181
Abbildung 4-22: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (PP-Population)	182
Abbildung 4-23: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)	187
Abbildung 4-24: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)	188
Abbildung 4-25: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)	196
Abbildung 4-26: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population).....	197
Abbildung 4-27: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)	198
Abbildung 4-28: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population).....	199
Abbildung 4-29: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit jeglichem UE“ (ITT-Population)	214
Abbildung 4-30: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit SUE“ (ITT-Population)	214
Abbildung 4-31: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Therapieabbruch führten“ (ITT-Population).....	215

Abbildung 4-32: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Studienabbruch führten“ (ITT-Population).....	215
Abbildung 4-33: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Tod führten“ (ITT-Population).....	215
Abbildung 4-34: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (mild)“ (ITT-Population).....	216
Abbildung 4-35: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (moderat)“ (ITT-Population).....	216
Abbildung 4-36: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (schwer)“ (ITT-Population).....	216
Abbildung 4-37: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit jeglichem UE“ (PP-Population).....	218
Abbildung 4-38: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit SUE“ (PP-Population).....	218
Abbildung 4-39: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Therapieabbruch führten“ (PP-Population).....	219
Abbildung 4-40: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Studienabbruch führten“ (PP-Population).....	219
Abbildung 4-41: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Tod führten“ (PP-Population).....	220
Abbildung 4-42: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (mild) (PP-Population).....	220
Abbildung 4-43: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (moderat)“ (PP-Population).....	221
Abbildung 4-44: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (schwer)“ (PP-Population).....	221
Abbildung 4-45: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ (ITT-Population).....	235
Abbildung 4-46: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Nierenversagen“ (ITT-Population).....	236
Abbildung 4-47: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes akutes Nierenversagen“ (ITT-Population).....	236
Abbildung 4-48: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres akutes Nierenversagen“ (ITT-Population).....	237
Abbildung 4-49: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ (PP-Population).....	238
Abbildung 4-50: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Nierenversagen“ (PP-Population).....	238

Abbildung 4-51: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes akutes Nierenversagen“ (PP-Population)	239
Abbildung 4-52: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres akutes Nierenversagen“ (PP-Population)	239
Abbildung 4-53: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ (ITT-Population)	240
Abbildung 4-54: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Herzversagen“ (ITT-Population)	241
Abbildung 4-55: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes Herzversagen“ (ITT-Population)	241
Abbildung 4-56: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres Herzversagen“ (ITT-Population)	241
Abbildung 4-57: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ (PP-Population)	242
Abbildung 4-58: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Herzversagen“ (PP-Population)	243
Abbildung 4-59: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes Herzversagen“ (PP-Population)	243
Abbildung 4-60: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres Herzversagen“ (PP-Population)	243
Abbildung 4-61: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE“ (ITT-Population)	250
Abbildung 4-62: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – SUE“ (ITT-Population)	250
Abbildung 4-63: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – schwere UE“ (ITT-Population)	251
Abbildung 4-64: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE“ (PP-Population)	252
Abbildung 4-65: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – SUE“ (PP-Population)	252
Abbildung 4-66: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – schwere UE“ (PP-Population)	253

Abbildung 4-67: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – SOC Herzerkrankungen“ (ITT-Population)	269
Abbildung 4-68: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Anteil Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen“ (ITT-Population).....	270
Abbildung 4-69: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ITT-Population).....	270
Abbildung 4-70: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ITT-Population).....	271
Abbildung 4-71: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (ITT-Population).....	271
Abbildung 4-72: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Untersuchungen“ (ITT-Population)	271
Abbildung 4-73: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (ITT-Population)	272
Abbildung 4-74: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (ITT-Population)	272
Abbildung 4-75: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (ITT-Population)	273
Abbildung 4-76: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (ITT-Population).....	273
Abbildung 4-77: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (ITT-Population)	273
Abbildung 4-78: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gefäßerkrankungen“ (ITT-Population).....	274
Abbildung 4-79: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Herzerkrankungen (PP-Population)	275
Abbildung 4-80: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen (PP-Population)	275
Abbildung 4-81: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (PP-Population).....	276
Abbildung 4-82: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (PP-Population).....	276
Abbildung 4-83: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Untersuchungen“ (PP-Population)	277

Abbildung 4-84: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (PP-Population).....	277
Abbildung 4-85: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (PP-Population).....	278
Abbildung 4-86: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (PP-Population).....	278
Abbildung 4-87: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Psychiatrische Erkrankungen (PP-Population).....	279
Abbildung 4-88: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (PP-Population).....	279
Abbildung 4-89: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (PP-Population).....	280
Abbildung 4-90: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gefäßerkrankungen (PP-Population).....	280
Abbildung 4-91: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Diarrhö (ITT-Population).....	281
Abbildung 4-92: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Harnwegsinfektion“ (ITT-Population).....	282
Abbildung 4-93: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Diarrhö (PP-Population).....	282
Abbildung 4-94: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Harnwegsinfektion (PP-Population).....	283
Abbildung 4-95: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Bluthochdruck (PP-Population).....	284
Abbildung 4-96: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „SUE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ITT-Population).....	288
Abbildung 4-97: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „SUE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (PP-Population).....	289
Abbildung 4-98: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Herzerkrankungen“ (ITT-Population).....	306
Abbildung 4-99: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (ITT-Population).....	306
Abbildung 4-100: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ITT-Population).....	307
Abbildung 4-101: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ITT-Population).....	307

Abbildung 4-102: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (ITT-Population).....	308
Abbildung 4-103: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Untersuchungen“ (ITT-Population)	308
Abbildung 4-104: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (ITT-Population)	308
Abbildung 4-105: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (ITT-Population)	309
Abbildung 4-106: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems (ITT-Population)	309
Abbildung 4-107: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Harnwegsystems“ (ITT-Population)	310
Abbildung 4-108: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (ITT-Population).....	310
Abbildung 4-109: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (ITT-Population)	311
Abbildung 4-110: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Gefäßerkrankungen“ (ITT-Population)	311
Abbildung 4-111: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PP-Population)	312
Abbildung 4-112: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (PP-Population).....	313
Abbildung 4-113: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PP-Population).....	313
Abbildung 4-114: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (PP-Population)	314
Abbildung 4-115: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Untersuchungen (PP-Population).....	314
Abbildung 4-116: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (PP-Population).....	315
Abbildung 4-117: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (PP-Population).....	315
Abbildung 4-118: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (PP-Population).....	316
Abbildung 4-119: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PP-Population).....	316

Abbildung 4-120: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PP-Population).....	317
Abbildung 4-121: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC – Gefäßerkrankungen“ (PP-Population).....	317
Abbildung 4-122: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Diarrhö“ (ITT-Population).....	318
Abbildung 4-123: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Harnwegsinfektion“ (ITT-Population).....	319
Abbildung 4-124: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Bluthochdruck“ (ITT-Population).....	319
Abbildung 4-125: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Diarrhö“ (PP-Population).....	320
Abbildung 4-126: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie CTAP101-CL-3001.....	532
Abbildung 4-127: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie CTAP101-CL-3002.....	545
Abbildung 4-128 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population).....	575
Abbildung 4-129 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population).....	575
Abbildung 4-130 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (ITT-Population).....	581
Abbildung 4-131 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (PP-Population).....	582
Abbildung 4-132 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (ITT-Population).....	582
Abbildung 4-133 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (PP-Population).....	583
Abbildung 4-134 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population).....	587
Abbildung 4-135: (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population).....	588
Abbildung 4-136 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population).....	591

Abbildung 4-137 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel \geq 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population).....	592
Abbildung 4-138 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population).....	595
Abbildung 4-139 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population).....	596

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>adverse event of special interest</i>)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
BAP	<i>Bone specific alkaline phosphatase</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body mass index</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
cm	Zentimeter
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
Cr	Kreatinin
CSP	Studienprotokoll (<i>clinical study protocol</i>)
CSR	Studienbericht (<i>clinical study report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
CTx	C-terminal telopeptide of type 1 collagen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
EAP	<i>Efficacy assessment phase</i>
eCRF	<i>Electronic case report form</i>
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate (<i>(estimated) glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ER	<i>Extended-release</i>
ET	Behandlungsende (<i>end of treatment</i>)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FEM	<i>Fixed effekt model</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (<i>fibroblast growth factor-23</i>)
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
ICF	<i>Informed consent form</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IPD	Patientenindividuelle Daten (<i>individual patient data</i>)
(i)PTH	(Intaktes) Parathormon
ITT	<i>Intention to treat</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	Intravenös
IVRS	<i>Interactive voice response system</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcome</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least square</i>
m ²	Quadratmeter
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
min	Minute
ml	Milliliter
MTC	<i>Mixed treatment comparison</i>
MW	Mittelwert
n/N	Anzahl
ng	Nanogramm
OR	<i>Odds ratio</i>
PD	Pharmakodynamik
pg	Picogramm
PK	Pharmakokinetik
P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
p. o.	peroral
PP	<i>Per protocol</i>
PT	<i>Preferred term</i>
PTX	Parathyreoidektomie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RD	Risikodifferenz (<i>risk difference</i>)
RR	Relatives Risiko (<i>risk ratio</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan
SPPB	<i>Short physical performance battery</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System organ class</i>
STE	<i>Surrogate threshold effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D

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

Gemäß Fachinformation lautet der Indikationstext wie folgt (1):

„Rayaldee® ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel.“

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von retardiertem Calcifediol (Bezeichnung der Studienmedikation CTAP101; Handelsname Rayaldee®) vergleichend zu einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden. Die Bewertung des medizinischen Nutzens von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) erfolgt basierend auf patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit*.

Im Folgenden wird der Begriff CTAP101 verwendet, wenn Erläuterungen im direkten Bezug auf die Studien, die Studienmedikation und die Studienergebnisse erfolgen und der Begriff retardiertes Calcifediol (Rayaldee®), wenn Erläuterung im direkten Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel gemacht werden.

In der finalen Niederschrift (2019-B-200) gemäß §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) zu retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) wurde die folgende zVT festgelegt (2):

- Paricalcitol

Gemäß § 5 Absatz (Abs.) 3 der Verfahrensordnung (VerfO) soll die Bewertung des medizinischen Nutzens auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz vorgenommen werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) werden die pivotalen Schwesterstudien CTAP101-CL-3001 und CTAP101-CL-3002 für die Bewertung als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei handelt es sich um zwei randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel im Vergleich zu Placebo untersuchen und deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt sind. Nachfolgend werden die Studien als CL-3001 und CL-3002 bezeichnet.

Im Dossier werden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

Morbidität

- Veränderung des intakten Parathormon (iPTH)-Spiegels (pg/ml)
- Veränderung des 25-Hydroxyvitamin D¹ (25(OH)D)-Spiegels (ng/ml)

Sicherheit

- Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter
 - Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)
 - Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)
 - Veränderung des Fibroblasten-Wachstumsfaktor (*fibroblast growth factor-23*, FGF-23; pg/ml)
 - Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*(estimated) glomerular filtration rate*, eGFR; ml/min/1,73 m²) und der Albuminausscheidung im Urin (g/g Kreatinin)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien mit der Studienmedikation CTAP101 wurden eine bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche von Ovid[®] sowie eine Studienregistersuche in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*, Suchportal der *World Health Organization (WHO) Clinical Trials Registry Platform* sowie in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency (EMA)* und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt.

Zusätzlich wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien (*randomized controlled trial*, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht (Abschnitt 4.2.3.4). Die Recherchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter und in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die mittels bibliographischer Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

¹ Wird der Begriff 25-Hydroxyvitamin D (abgekürzt 25(OH)D) verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.

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

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

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Studienebene

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

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

Die Bewertungsgrundlage bildeten das Studienprotokoll, der Studienbericht, der statistische Analyseplan und die Studienpublikationen der jeweiligen Studie.

Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte wurden den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* zugeordnet (Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.1.3.4) und zusammenfassend beschrieben (Abschnitt 4.4.2). Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse der ITT (*intention to treat*)-Population der Schwesterstudien CL-3001 und CL-3002 sowie der Meta-Analyse, die als Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens dienen, zusammengefasst dargestellt.

Da sowohl die Einzelstudienresultate der Studien CL-3001 und CL-3002 als auch die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT- und *per protocol* (PP)-Population (Sensitivitätsanalyse) überwiegend gleichgerichtet sind und die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens von CTAP101 auf Basis der ITT-Population erfolgt, wird an dieser Stelle auf die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die PP-Population verzichtet. Die Ergebnisse der PP-Population, die den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* zugeordnet sind, sind in den Abschnitten 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.4 detailliert dargestellt.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung zum Ausmaß des Zusatznutzens (ITT-Population)

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
Morbidität				
Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu EAP^b				
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma			Heterogenität ^c : p-Wert = 0,1945; I ² = 40,6 %	
			<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>	
-41,77 [-54,58; -28,97] < 0,0001			-33,91 [-48,32; -19,51] < 0,0001	
			-38,42 [-48,02; -28,82] < 0,0001	
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma			Heterogenität ^c : p-Wert = 0,7110; I ² = 0,0 %	
			<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>	
32,6 % vs. 8,3 % 3,91 [1,76; 8,73] 0,0009			34,0 % vs. 6,9 % 4,90 [2,04; 11,76] 0,0004	
			33,3 % vs. 7,6 % 4,36 [2,42; 7,88] < 0,0001	
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % im Plasma			Heterogenität ^c : p-Wert = 0,8858; I ² = 0,0 %	
			<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>	
61,7 % vs. 23,6 % 2,61 [1,69; 4,04] < 0,0001			62,5 % vs. 25,0 % 2,50 [1,64; 3,80] < 0,0001	
			62,1 % vs. 24,3 % 2,56 [1,89; 3,46] < 0,0001	

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu EAP				
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum Heterogenität ^c : p-Wert= 0,9314; I ² = 0,0 %				
<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>				
	48,87 [43,42; 54,31] < 0,0001	47,03 [41,71; 52,35] < 0,0001	47,95 [44,16; 51,73] < 0,0001	kein Zusatznutzen
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum Heterogenität ^e : p-Wert= 0,2858; I ² = 0,0 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert^f</u>				
	80,1 % vs. 2,8 % 28,85 [7,34; 113,42] < 0,0001	83,3 % vs. 6,9 % 12,00 [5,14; 28,04] < 0,0001	81,8 % vs. 4,9 % 16,82 [8,15; 34,71] < 0,0001	kein Zusatznutzen
Sicherheit				
Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter				
Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum				
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum zu Visite 13/ET ⁱ Heterogenität ^c : p-Wert= 0,8962; I ² = 0,0 %				
<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>				
	0,18 [0,06; 0,30] 0,0025	0,18 [0,07; 0,29] 0,0011	0,18 [0,10; 0,26] < 0,0001	kein Zusatznutzen

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie				
Heterogenität ^c : p-Wert = 0,7420; I ² = 0,0 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	2,8 % vs. 0,0 % 4,11 [0,22; 76,75] 0,3435	1,4 % vs. 0,0 % 2,01 [0,09; 44,09] 0,6566	2,1 % vs. 0,0 % 6,08 [0,34; 108,17] 0,2188	kein Zusatznutzen
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie				
Heterogenität ^c : p-Wert = 0,8672; I ² = 0,0 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	2,1 % vs. 1,4 % 1,53 [0,16; 14,47] 0,7097	2,8 % vs. 1,4 % 2,00 [0,23; 17,57] 0,5318	2,5 % vs. 1,4 % 1,77 [0,37; 8,40] 0,4735	kein Zusatznutzen
Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum				
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum zu EAP				
Heterogenität ^c : p-Wert= 0,5767; I ² = 0,0 %				
<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>				
	0,04 [-0,08; 0,17] 0,4892	0,17 [0,02; 0,31] 0,0266	0,10 [0,01; 0,20] 0,0321	kein Zusatznutzen
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie				
Heterogenität ^c : p-Wert= 0,5507; I ² = 0,0 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	0,0 % vs. 0,0 % n.e.	2,8 % vs. 1,4 % 2,00 [0,23; 17,57] 0,5318	1,4 % vs. 0,7 % 2,02 [0,23; 17,92] 0,5274	kein Zusatznutzen

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum zu Visite 13/ETⁱ				
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum Heterogenität ^c : p-Wert= 0,8015; I ² = 0,0 %				
<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>				
	0,31 [-24,87; 25,49] 0,9804	8,24 [-27,13; 43,62] 0,6439	4,07 [-16,99; 25,13] 0,7031	kein Zusatznutzen
Veränderung der Nierenfunktion zu Visite 13/ETⁱ				
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²) Heterogenität ^c : p-Wert = 0,7543; I ² = 0,0 %				
<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>				
	-0,08 [-2,16; 2,00] 0,9404	-0,18 [-2,01; 1,65] 0,8444	-0,09 [-1,48; 1,30] 0,8977	kein Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin Heterogenität ^c : p-Wert = 0,7047; I ² = 0,0 %				
<u>LS-MW-Differenz [95 %-KI]^d p-Wert</u>				
	0,05 [-0,19; 0,28] 0,6905	-0,03 [-0,39; 0,33] 0,8560	0,01 [-0,20; 0,21] 0,9441	kein Zusatznutzen
UE (Gesamtraten)				
Jegliche UE Heterogenität ^c : p-Wert = 0,4087; I ² = 0,0 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	71,6 % vs. 77,8 % 0,92 [0,78; 1,08] 0,3173	63,2 % vs. 61,1 % 1,03 [0,83; 1,29] 0,7677	67,4 % vs. 69,4 % 0,97 [0,85; 1,11] 0,6598	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
SUE	Heterogenität ^c : p-Wert = 0,5952; I ² = 0,0 %			
	Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert			
	21,3 % vs. 16,7 % 1,28 [0,70; 2,34] 0,4299	15,3 % vs. 15,3 % 1,00 [0,51; 1,95] 1,0000	18,2 % vs. 16,0 % 1,14 [0,73; 1,79] 0,5605	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	Heterogenität ^c : p-Wert = 0,8512; I ² = 0,0 %			
	Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert			
	11,3 % vs. 6,9 % 1,63 [0,62; 4,28] 0,3177	10,4 % vs. 5,6 % 1,88 [0,65; 5,44] 0,2478	10,9 % vs. 6,3 % 1,74 [0,85; 3,56] 0,1286	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	Heterogenität ^c : p-Wert = 0,5864; I ² = 0,0 %			
	Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert			
	5,7 % vs. 2,8 % 2,04 [0,45; 9,37] 0,3581	4,9 % vs. 4,2 % 1,17 [0,31; 4,38] 0,8193	5,3 % vs. 3,5 % 1,52 [0,56; 4,09] 0,4112	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
UE, die zum Tod führten	Heterogenität ^c : p-Wert = 0,9896; I ² = 0,0 %			
	Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert			
	2,1 % vs. 1,4 % 1,53 [0,16; 14,47] 0,7097	2,1 % vs. 1,4 % 1,50 [0,16; 14,17] 0,7234	2,1 % vs. 1,4 % 1,52 [0,31; 7,42] 0,6076	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
UE nach Schweregrad (mild) Heterogenität^c: p-Wert = 0,3305; I² = 0,0 %				
	<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>			Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
	58,2 % vs. 69,4 % 0,84 [0,68; 1,03] 0,0939	48,6 % vs. 48,6 % 1,00 [0,75; 1,34] 1,0000	53,3 % vs. 59,0 % 0,90 [0,76; 1,08] 0,2534	
UE nach Schweregrad (moderat) Heterogenität^c: p-Wert = 0,1434; I² = 53,3 %				
	<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>			Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
	35,5 % vs. 40,3 % 0,88 [0,62; 1,26] 0,4865	34,0 % vs. 25,0 % 1,36 [0,86; 2,16] 0,1892	34,7 % vs. 32,6 % 1,06 [0,80; 1,41] 0,6667	
UE nach Schweregrad (schwer) Heterogenität^c: p-Wert = 0,2409; I² = 27,3 %				
	<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>			Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
	12,8 % vs. 8,3 % 1,53 [0,64; 3,69] 0,3417	6,9 % vs. 9,7 % 0,71 [0,28; 1,80] 0,4752	9,8 % vs. 9,0 % 1,09 [0,58; 2,04] 0,7913	
UE von besonderem Interesse				
UE von besonderem Interesse - Akutes Nierenversagen Heterogenität^c: p-Wert = 0,0432; I² = 75,5 %				
	<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>			Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
	10,6 % vs. 2,8 % 3,83 [0,90; 16,29] 0,0691	6,3 % vs. 9,7 % 0,64 [0,25; 1,66] 0,3602	8,4 % vs. 6,3 % 1,35 [0,64; 2,82] 0,4293	

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
UE von besonderem Interesse - Herzversagen				
Heterogenität ^c : p-Wert = 0,4606; I ² = 0,0 %				
Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert				
	8,5 % vs. 12,5 % 0,68 [0,30; 1,54] 0,3560	9,0 % vs. 8,3 % 1,08 [0,43; 2,73] 0,8653	8,8 % vs. 10,4 % 0,84 [0,46; 1,55] 0,5796	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				
Jegliche UE				
Heterogenität ^c : p-Wert = 0,0662; I ² = 70,4%				
Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert				
	17,0 % vs. 25,0 % 0,68 [0,40; 1,17] 0,1639	19,4 % vs. 12,5 % 1,56 [0,78; 3,12] 0,2132	18,2 % vs. 18,8 % 0,97 [0,64; 1,48] 0,8986	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
Schwere UE				
Heterogenität ^c : p-Wert = 0,4606; I ² = 0,0 %				
Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert				
	0,7 % vs. 0,0 % 1,03 [0,03; 30,29] 0,9871	0,0 % vs. 0,0 % n. e.	0,4 % vs. 0,0 % 1,01 [0,03; 30,05] 0,9936	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
SUE				
Heterogenität ^c : p-Wert = 0,5030; I ² = 0,0 %				
Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert				
	1,4 % vs. 0,0 % 2,06 [0,09; 45,02] 0,6470	0,7 % vs. 1,4 % 0,50 [0,03; 7,88] 0,6222	1,1 % vs. 0,7 % 1,52 [0,16; 14,44] 0,7176	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
Anteil Patienten mit UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind^g.				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Heterogenität ^c : p-Wert = 0,3319; I ² = 0,0 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	17,0 % vs. 31,9 % 0,53 [0,32; 0,88] 0,0129	15,3 % vs. 19,4 % 0,79 [0,43; 1,44] 0,4365	16,1 % vs. 25,7 % 0,63 [0,43; 0,92] 0,0175	Geringerer Schaden
Erkrankungen des Nervensystems Heterogenität ^c : p-Wert = 0,0718; I ² = 69,1 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	8,5 % vs. 18,1 % 0,47 [0,23; 0,98] 0,0439	13,9 % vs. 11,1 % 1,25 [0,58; 2,70] 0,5698	11,2 % vs. 14,6 % 0,77 [0,46; 1,29] 0,3175	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
Anteil Patienten mit UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind^g.				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Diarrhö Heterogenität ^c : p-Wert = 0,0401; I ² = 76,3 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	4,3 % vs. 16,7 % 0,26 [0,10; 0,65] 0,0043	4,2 % vs. 0,0 % 6,04 [0,34; 106,68] 0,2195	4,2 % vs. 8,3 % 0,51 [0,23; 1,10] 0,0841	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der Harnwege Heterogenität ^c : p-Wert = 0,1506; I ² = 51,6 %				
<u>Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert</u>				
	5,0 % vs. 13,9 % 0,36 [0,14; 0,90] 0,0290	4,9 % vs. 4,2 % 1,17 [0,31; 4,38] 0,8193	4,9 % vs. 9,0 % 0,54 [0,26; 1,13] 0,1013	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße			Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	Meta-Analyse ^a	
Anteil Patienten mit SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind^g				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Heterogenität ^c : p-Wert = 0,6144; I ² = 0,0 %	
Häufigkeit^e; RR [95 %-KI]^f p-Wert				
	5,7 % vs. 4,2 % 1,36 [0,37; 4,98] 0,6406	3,5 % vs. 4,2 % 0,83 [0,20; 3,39] 0,7990	4,6 % vs. 4,2 % 1,09 [0,42; 2,82] 0,8513	Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden
Anteil Patienten mit SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind				
Es traten keine SUE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten der ITT-Population in einem Behandlungsarm auf.				
Anteil Patienten mit UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind^{g, h}				
<p>a: Die Effektmaße aus der Meta-Analyse wurden für die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens von CTAP101 berücksichtigt, sofern keine Heterogenität zwischen den Studien, beurteilt anhand des p-Wertes und dem I², bestand. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,5 und einem I² über 75 %. Liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002 vor, werden die Einzelstudienergebnisse für die die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens von CTAP101 herangezogen.</p> <p>b: Der Zeitpunkt EAP war definiert als die letzten 6 Wochen der 26-wöchigen Studie (Visite 10 bis 13). Der Wert zu EAP war definiert als Mittelwert aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visiten 10 bis 13 (Woche 20 bis 26).</p> <p>c: Der p-Wert (Hedges' g, RR) und I² werden mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>d: Die LS-MW-Differenz wird mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>e: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>f: Das 95 %-KI und der p-Wert wurden nach der Wald-Methode berechnet. Für die Auswertung der Endpunkte zur Nutzendimension Morbidität ist ein RR >1 und für die Nutzendimension Sicherheit ein RR < 1 zu Gunsten von CTAP101.</p> <p>g: Es erfolgt eine Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, wenn es in den Einzelstudienergebnissen bzw. den Ergebnissen der Meta-Analyse signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab.</p>				

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

Endpunkte	CTAP101 vs. Placebo Effektmaße		Ausmaß des Zusatznutzens
	CL-3001	CL-3002	
<p>h: Es traten dieselben UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf, die auch bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Zusätzlich trat das UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf.</p> <p>i: Für die Endpunkte absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl), absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) sowie absolute Veränderung der Nierenfunktion (eGFR (ml/min/1,73 m²), Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin) erfolgen die Auswertungen nur zum Zeitpunkt Visite 13/ET, da diese Laborparameter nur zu Visite 13 als letzte Visite der Studiendauer gemessen wurden. Der Zeitpunkt Visite 13/ET ist als Tag 183 der 26-wöchigen Studie festgelegt und entspricht dem Behandlungsende (ET). Der Wert zu Visite 13/ET entspricht dem an diesem Tag gemessenen Wert des jeweiligen Laborparameters. Dieser Zeitpunkt wurde als zusätzlicher Auswertungszeitpunkt analysiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>			

Die Schwesterstudien CL-3001 und CL-3002 waren hinsichtlich ihrer Studienpopulation und ihres Studiendesigns identisch und daher für eine meta-analytische Zusammenfassung und Auswertung geeignet. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse zu den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* beziehen sich daher auf die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma

Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma

Durch die Behandlung mit CTAP101 konnte für die ITT-Population eine deutliche Reduktion des iPTH-Spiegels im Plasma von Baseline zu *efficacy assessment phase* (EAP) im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (*Least Square*-Mittelwert-Differenz (LS-MW-Differenz) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: -38,42 pg/ml [-48,02; -28,82]; $p < 0,0001$). Der PTH-Spiegel konnte im CTAP101-Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm um ca. 38 pg/ml gesenkt werden. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo waren statistisch signifikant.

Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % bzw. ≥ 10 % im Plasma

Der Anteil Patienten, die eine mindestens 30 %-ige Reduktion (*Risk Ratio* (RR) [95 %-KI]: 4,36 [2,42; 7,88]; $p < 0,0001$) bzw. eine mindestens 10 %-ige Reduktion (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,89; 3,46]; $p < 0,0001$) des iPTH-Spiegels zeigten, war im CTAP101-Behandlungsarm um ein Vielfaches größer als im Placebo-Behandlungsarm. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Durch die Behandlung mit CTAP101 konnte das Leitsymptom des sHPT, der erhöhte PTH-Spiegel im Plasma, bei Patienten in den Studien CL-3001 und CL-3002 deutlich reduziert werden. Eine frühzeitige und anhaltende Senkung des PTH-Spiegels ist für CKD-Patienten mit sHPT von essenzieller Bedeutung und hoher klinischer Relevanz. Gestützt wird dieser patientenrelevante Nutzen durch die in Deutschland gültige evidenzbasierte *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO)-Leitlinie, die eine regelmäßige Kontrolle des PTH-Spiegels empfiehlt, um bereits auf moderate, jedoch progressive Anstiege des PTH-Spiegels und die damit einhergehenden Begleitsymptome frühzeitig therapeutisch reagieren zu können. Bei circa 33 % der CTAP101 behandelten Patienten (ITT-Population), hingegen bei nur 7 % der Placebo-behandelten Patienten, konnte eine deutliche PTH-Reduktion von mindestens 30 % erzielt werden. Dieser Schwellenwert ist ein etabliertes und akzeptiertes Standardmaß in klinischen Zulassungsstudien, dem bereits in ähnlichen Indikationen eine hohe Relevanz beigemessen wurde (Abschnitt 4.2.5.2 „Patientenrelevanz der Endpunkte“). Durchschnittlich 62 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und lediglich 24 % Patienten im Placebo-Behandlungsarm erreichten eine signifikante Reduktion des PTH-Spiegels im Plasma von mindestens 10 %. Da bei einer unzulänglichen Therapie des sHPT ein konstanter Anstieg des PTH-Spiegels im Krankheitsverlauf zu erwarten ist, kann durch das Erreichen des 10 %-igen Schwellenwerts der Fortschritt der Krankheit bei der Mehrheit der mit CTAP101 behandelten Patienten aufgehalten werden.

Veränderung des 25(OH)D-Spiegels im Serum

Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels im Serum

Durch die Behandlung mit CTAP101 konnte für die ITT-Population eine starke Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels von Baseline zu EAP im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 47,95 ng/ml [44,16, 51,73]; $p < 0,0001$).

Der 25(OH)D-Spiegel konnte im CTAP101-Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm um circa 45 ng/ml erhöht werden. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo waren statistisch signifikant.

Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum

Der Anteil Patienten, die einen 25(OH)D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml zeigten, war im CTAP101-Behandlungsarm circa 16-fach größer als im Placebo-Behandlungsarm. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 16,82 [8,15; 34,71]; $p < 0,0001$).

Mehr als 81 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und nur 5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm erreichten einen 25(OH)D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml bis zum Studienende. Dabei betrug der mittlere 25(OH)D-Spiegel der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm 66,9 ng/ml und lag somit in einem Bereich, der für die PTH-Reduktion bei CKD-Patienten benötigt wird. Hingegen wiesen die Patienten im Placebo-Behandlungsarm lediglich einen mittleren 25(OH)D-Spiegel von 21,78 ng/ml auf (Abschnitt 4.3.1.3.2.2), wobei die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn im Mittel einem 25(OH)D-Spiegel von ca. 20 ng/ml hatten. Mit den Ergebnissen zur Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels kann gezeigt werden, dass die Behandlung von CTAP101 dem Vitamin D-Mangel und damit der erhöhten PTH-Sekretion entgegenwirkt und somit für die Patienten von hoher therapeutischer Relevanz ist. Aktuelle klinische Daten zeigen, dass Konzentrationen des 25(OH)D von mehr als 30 ng/ml erforderlich sind, um den PTH-Spiegel wirksam zu senken und damit den sHPT bei CKD-Patienten zu kontrollieren (4-6). Klinische Daten weisen darauf hin, dass bei CKD-Patienten sogar ein 25(OH)D-Spiegel von über 50 ng/ml erreicht werden muss, um eine physiologische Kontrolle des PTH-Spiegels zu erreichen.

Veränderung der Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter

Die einzelnen Parameter Kalzium, Phosphat und FGF-23 spielen in der Kalzium-Phosphat-Homöostase und somit für die Entstehung und Regulation des sHPT eine entscheidende Rolle. Durch die Behandlung mit CTAP101 konnte für die ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 ein minimaler, nicht klinisch relevanter Anstieg des Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegels beobachtet werden (Kalzium: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,18 mg/dl [0,10; 0,26]; $p < 0,0001$; Phosphat: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,10 mg/dl [0,01; 0,20]; $p = 0,0321$; FGF-23: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 4,07 pg/ml [-16,99; 25,13] $p = 0,7031$).

Unter der Behandlung mit CTAP101 traten bei den Patienten der Studien CL-3001 und CL-3002 nur gelegentlich Hyperkalzämien (2,1 %), Hyperkalzurien (2,5 %) oder Hyperphosphatämien (1,4 %) auf.

Ein zusätzliches Therapieziel bei der Behandlung des sHPT ist, neben der Senkung des PTH-Spiegels und der deutlichen Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels, das Vermeiden von Entgleisungen der Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel wie sie bei der Behandlung mit aktiven Vitamin D-Präparaten und aktiven Vitamin D-Analoga häufig beobachtet werden. Auch wenn die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo für die Serumspiegel des Kalziums und Phosphats statistisch signifikant sind, sind diese Veränderungen als marginal und klinisch nicht relevant anzusehen. Das geringfügige Auftreten von Hyperkalzämien, Hyperkalzurien oder Hyperphosphatämien unterstützt diese Ergebnisse und ist im Sinne einer Vermeidung von Nebenwirkungen als patientenrelevanter Sicherheitsaspekt einzustufen. Für den Marker FGF-23, welcher sensitiv für eine Phosphatretention ist und dessen rascher Anstieg mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (7), konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Somit führt die Behandlung mit CTAP101 zu vernachlässigbaren Auswirkungen auf die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und FGF-23, wobei diese in ihrem physiologischen Bereich gehalten werden.

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo für die Veränderung der eGFR und der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin beobachtet (eGFR: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -0,09 ml/min/1,73 m² [-1,48; 1,30]; p = 0,8977; Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,01 [-0,20; 0,21]; p = 0,9441). Damit kann gezeigt werden, dass die spezifische sHPT-Therapie mit CTAP101 keinen negativen Einfluss auf die bereits eingeschränkte renale Funktion, gemessen anhand der eGFR und der Albuminausscheidung im Urin, der sHPT-Patienten hat. Somit wird die bereits stark verminderte renale Leistung während der spezifischen sHPT-Therapie nicht stärker bzw. weiter beeinträchtigt, was für die Patienten ebenfalls von therapeutischer Relevanz ist.

Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau traten UE (67,4 % vs. 69,4 %), SUE (18,2 % vs. 16,0 %), UE, die zum Therapieabbruch (10,9 % vs. 6,3 %), Studienabbruch (5,3 % vs. 3,5 %) oder Tod führten (2,1 % vs. 1,4 %) bei Patienten im CTAP101- bzw. Placebo-Behandlungsarm gleich häufig auf und es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm wurden circa 53 % der UE der Schweregrad-Kategorie mild, 34 % moderat und 9 % schwer zugeordnet. Diese Häufigkeiten waren in beiden Studien vergleichbar mit denen im Placebo-Behandlungsarm.

Als UE von besonderem Interesse traten akutes Nierenversagen (8,4 % vs. 6,3 %) und Herzversagen (8,8 % vs. 10,4 %) in den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo vergleichbar häufig auf.

Im Vergleich zur Gesamtrate jeglicher UE werden bei der Auswertung der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nur die UE berücksichtigt, die nicht mit der Erkrankung im direkten Zusammenhang stehen.

Auch hierbei konnte zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo für jegliche UE (18,2 % vs. 18,8 %), SUE (0,4 % vs. 0,0 %) und schwere UE (1,1 % vs. 0,7 %) kein Unterschied festgestellt werden.

Zu den UE (unabhängig vom Schweregrad) nach *system organ class* (SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm (ITT-Population) aufgetreten sind, zählen Herzerkrankungen (7,7 % vs. 9,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18,9 % vs. 18,8 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (12,6 % vs. 18,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (24,9 % vs. 25,0 %), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (9,8 % vs. 5,6 %), Untersuchungen (10,9 % vs. 11,8 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (18,6 % vs. 23,6 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (16,1 % vs. 25,7 %), Erkrankungen des Nervensystems (11,2 % vs. 14,6 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (12,3 % vs. 13,2) sowie Gefäßerkrankungen (8,4 % vs. 10,4 %). Dabei traten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen signifikant häufiger bei Placebo-behandelten Patienten auf. Dies kann als geringerer Schaden für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) gewertet werden.

Zu den UE (unabhängig vom Schweregrad) nach *preferred term* (PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm (ITT-Population) aufgetreten sind, gehören Diarrhö und Harnwegsinfektionen, die häufiger im Placebo- als im CTAP101-Behandlungsarm auftraten.

In der Gesamtschau der UE und für die Detaildarstellungen der UE nach SOC und PT zeichnet sich das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) mit einem guten und sicheren Nebenwirkungsprofil aus. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden chronischen Niereninsuffizienz der sHPT-Patienten als positiv zu bewerten und für diese meist ältere und multi-morbide Patientenpopulation klinisch bedeutsam und von patientenrelevantem Nutzen.

Effektmodifikation in Subgruppen

Für die verschiedenen Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* der Studien CL-3001 und CL-3002 und deren Meta-Analyse war die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen durchweg auf einem niedrigen Niveau, sodass insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen wird.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der sHPT beschreibt die pathologische Überproduktion des PTH in den Nebenschilddrüsen. Bei sHPT-Patienten führen CKD-bedingte Störungen der Kalzium-Phosphat-Homöostase und des Vitamin D-Haushaltes (25(OH)D¹; 1,25-Dihydroxyvitamin D² (1,25(OH)₂D)) zu einer anfänglich kompensatorischen Steigerung der PTH-Sekretion, die im Krankheitsverlauf zunehmend pathologisch autonomisiert und letztlich in einen maladaptiven Prozess übergeht – die Manifestation des sHPT. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Vergrößerung der Nebenschilddrüsen (Hyperplasie) kommen, die häufig mit einer Therapieresistenz einhergeht und folglich eine chirurgische Entfernung der Nebenschilddrüsen (vollständige oder partielle Parathyreoidektomie, PTX) notwendig macht. Diese Therapieoption sollte allerdings vermieden werden, da sie mit einem erhöhten perioperativen Mortalität und häufig auftretenden Rezidiven einhergeht. Darüber hinaus ist ein erhöhter PTH-Spiegel vor einer Nierentransplantation nachweislich mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen assoziiert und stellt zudem ein Risikofaktor für eine Nephrokalzinose nach der Transplantation dar (8, 9).

Daher ist eine frühzeitige und effektive Behandlung des sHPT von entscheidender Bedeutung, um den pathologisch erhöhten PTH-Spiegel, das Leitsymptom des sHPT, zu reduzieren sowie den Vitamin D-Spiegel deutlich zu erhöhen und gleichzeitig die sHPT-assoziierten Parameter Kalzium und Phosphat in ihrem physiologischen Gleichgewicht halten bzw. diese nicht negativ zu beeinflussen. Unbehandelt ist das Fortschreiten der sHPT-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Veränderungen (z. B. endotheliale Dysfunktion, Steifigkeit der Arterien, linksventrikuläre Hypertrophie und Arteriosklerose), Gefäßverkalkung (z. B. extraossäre Kalzifizierung) und Knochenerkrankungen (u. a. Frakturen) assoziiert (10-12), die folglich die Lebensqualität der Patienten spürbar vermindert (13). Explizit ist ein erhöhter PTH-Spiegel nachweislich ein kardiovaskulärer Risikofaktor und geht mit einer erhöhten Prävalenz für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinsuffizienz oder akutem Herzmuskelinfarkt/ ischämischer Herzerkrankung einher (11, 14-16). Eine Reduktion des PTH-Spiegels ist von großer Relevanz für den Patienten. Der Zusammenhang zwischen der Verbesserung dieses Laborwertes ist mit einer langfristigen positiven Beeinflussung der (kardiovaskulären) Morbidität assoziiert.

Bisherige therapeutische Maßnahmen im Bereich des sHPT sind größtenteils nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen, weisen keine ausreichende Wirksamkeit bezüglich der Reduktion des PTH-Spiegels und der Erhöhung des Vitamin D-Spiegels und/oder sind mit Nebenwirkungen wie dem gehäuften Auftreten von Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphatämien assoziiert. Somit besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an einer effektiven und sicheren sHPT-Therapie.

¹ Wird der Begriff 25(OH)D verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.

² Wird der Begriff 1,25-Dihydroxyvitamin D (abgekürzt 1,25(OH)₂D) verwendet, ist hiermit sowohl 1,25(OH)₂D₂ als auch 1,25(OH)₂D₃ gemeint.

In den USA ist retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) seit einigen Jahren für die Behandlung des sHPT bei Patienten mit CKD zugelassen und hat einen anerkannten Stellenwert in der Versorgung dieser Patientenpopulation.

Die Zulassung von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) erfolgte am 18. August 2020 im Rahmen eines dezentralen Vollzulassungsverfahrens nach Art. 8 Abs. 3 RL 2001/83/EG durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Grundlage der Zulassung bildeten u. a. die Daten der randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Schwesterstudien CL-3001 und CL-3002, die auch im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt werden. Die Ergebnisse werden aufgrund des identischen Studiendesigns, meta-analytisch zusammengefasst.

Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen (17). In diesen Studien wurden alle primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erreicht und damit die mit der innovativen Retardformulierung und dem speziellen Wirkprofil von Rayaldee® einhergehenden Fähigkeiten, den pathologisch erhöhten PTH-Spiegel erheblich zu reduzieren, den 25(OH)D-Spiegel deutlich zu erhöhen und somit langfristig den sHPT zu kontrollieren, ohne dabei negative Auswirkungen auf den Kalzium-, Phosphat- oder FGF-23-Spiegel im Serum zu haben, bestätigt.

Gemäß der Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 Sozialgesetzbuch (SGB) V sind die im Dossier dargestellten Studien CL-3001 und CL-3002 nicht geeignet, um formal einen Zusatznutzen abzuleiten. Folglich wird für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) kein Zusatznutzen beansprucht.

Dennoch ist die *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH* der Ansicht, dass dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) ein patientenrelevanter medizinischer Nutzen zugesprochen werden muss. Die Ergebnisse der pivotalen Studien CL-3001 und CL-3001 zeigen, dass retardiertes Calcifediol (Rayaldee®), im Gegensatz zu den anderen auf dem Markt verfügbaren Therapien, eine physiologische Kontrolle des sHPT unter Berücksichtigung der und ohne negativen Einfluss auf die anderen sHPT-relevanten Parameter (PTH, Kalzium, Phosphat und 25(OH)D) bewirkt. Somit wird die Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®), die Reduzierung des PTH-Spiegels bei gleichzeitiger Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels, durch ein gutes und sicheres Nebenwirkungsprofil, die Vermeidung von Entgleisungen der Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel, unterstützt.

In der Gesamtschau des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und im Hinblick auf die Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet des sHPT bei CKD-Patienten mit Vitamin D-Mangel stellt retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) eine geeignete Therapie dar. Die aufgeführten Vorteile sprechen für einen ausgeprägten Nutzen, auch wenn dieser nicht an den nutzenbewertungsrelevanten Kriterien des G-BA im Vergleich zur zVT Paricalcitol abgeleitet werden kann.

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.

Gemäß Fachinformation lautet der Indikationstext wie folgt (1):

„Rayaldee® ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel.“

Patienten

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) zur Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4 und einem Vitamin D-Mangel bewertet werden.

Intervention

Die Studienmedikation CTAP101 (entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)) wurde in den Studie CL-3001 und CL-3002 Fachinformationskonform eingesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2019-B-200) gemäß §8 AM-Nutzen V zu retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) wurde die folgende zVT festgelegt (2):

- Paricalcitol

Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Nutzens von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) soll im vorliegenden Dossier im Vergleich zur genannten zVT, basierend auf patientenrelevanten Endpunkten zu den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit*, erfolgen.

Studientypen

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002, zwei randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 zur Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 und einem niedrigen 25(OH)D-Spiegel im Vergleich zu Placebo von erwachsenen Patienten untersuchen, als bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) herangezogen. Da es sich bei diesen Studien um identische Schwesterstudien handelt, werden deren Ergebnisse qualitativ mittels Meta-Analyse zusammengefasst (Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.3).

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte sind für die Bewertung des medizinischen Nutzens relevant:

Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma

- Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma
- Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma
- Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma

Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum

- Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum
- Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum

Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter

Kalzium

- Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum
- Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie
- Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie

Phosphat

- Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum
- Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie

FGF-23

- Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum

Nierenfunktion

- Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)
- Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin

*Unerwünschte Ereignisse**Gesamtraten*

- Jegliche UE
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
- UE von besonderem Interesse (akutes Nierenversagen, Herzversagen)
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Detaildarstellungen

- UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten

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.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp- und -dauer sowie Publikationstyp definiert. Studien wurden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-2 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel	Patienten, die nicht der Definition des Einschlusskriteriums entsprechen	Gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Retardiertes Calcifediol (Studienmedikation CTAP101)	andere Intervention	Gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	Paricalcitol	Andere Vergleichstherapie	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach § 6 VerfO (18); gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2)
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzen-dimensionen	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO (18), Sicherheit zur Schadens-abwägung (2)
Studientyp	RCT	Keine RCT (Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien)	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (18)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen (19)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Daten-verfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen.

a: Wird der Begriff 25(OH)D verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche von Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.11.2021). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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.

Für die Identifizierung relevanter Studien wurden die Studienregister *ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*, das Suchportal der WHO (ICTRP) sowie die Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* der EMA und AMIS abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe „Calcifediol“ sowie „Rayaldee“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-9 dokumentiert.

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

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.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden die Publikationen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst das Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls (ggf.) unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert und hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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 Informationen zu den eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 beschrieben. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines CONSORT-Flow-Charts dargestellt. Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan und Studienbericht) entnommen.

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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

Im vorliegenden Dossier wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) die Ergebnisse der pivotalen Studien CL-3001 und CL-3002 als bestverfügbare Evidenz herangezogen und meta-analytisch zusammengefasst.

Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der Patienten der Studienpopulation aus den Studien CL-3001 und CL-3002 wurden demografische und krankheitsspezifische Charakteristika betrachtet. Die Ergebnisse der ITT- und PP-Population sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 für die Studien CL-3001 und CL-3002 sowie für die Meta-Analyse tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-13 bis Tabelle 4-18).

Patientenrelevanz der Endpunkte

Gemäß AM-Nutzen V nach § 35a Abs. 1 SGB V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Abs. 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (20). Zur Bewertung des Nutzens werden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen. Zur besseren Übersichtlichkeit sind in Tabelle 4-3 alle Endpunkte sowie deren Auswertungszeitpunkte tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Erhebungs- und Auswertungszeitpunkte der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Erhebungs- und Auswertungszeitpunkt
<i>Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma</i>	
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)	Baseline ^a , EAP ^b , Visite 13/ET ^c
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 %	EAP ^b , Visite 13/ET ^c
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 %	EAP ^b , Visite 13/ET ^c
<i>Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum</i>	
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)	Baseline ^a , EAP ^b , Visite 13/ET ^c
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml	EAP ^b , Visite 13/ET ^c
<i>Veränderung der Sicherheits-relevanter sHPT-assoziiierter Parameter</i>	
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)	Baseline ^a , Visite 13/ET ^c
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie	- ^d
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie	- ^d
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)	Baseline ^a , EAP ^b , Visite 13/ET ^c
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie	- ^d
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml)	Baseline ^a , Visite 13/ET ^c
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Baseline ^a , Visite 13/ET ^c
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin	Baseline ^a , Visite 13/ET ^c
<p>a: Auswasch-Phase notwendig: Der Zeitpunkt Baseline umfasst die Visite 2, 3, und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 2, 3, und 4; Keine Auswasch-Phase notwendig: Der Zeitpunkt Baseline umfasst die Visiten 1, 3 und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 1, 3, und 4</p> <p>b: Letzte sechs Wochen der 26-wöchigen Studie (Visite 10 bis 13). Der Wert zu EAP war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visiten 10 bis 13 (Woche 20 bis 26). Bei kumulativen Analysen werden Ereignisse über den gesamten Studienverlauf (Baseline bis Visite 13/ET) erfasst.</p> <p>Dieser Zeitpunkt war <i>a priori</i> als Auswertungszeitpunkt definiert. Da die messbaren Konzentrationen der sHPT-assoziierten Laborparameter, vor allem des PTH, kleineren täglichen Schwankungen unterliegen, wurde durch die Generierung eines MW über einen Zeitraum von sechs Wochen eine größere Ergebnissicherheit erzielt.</p> <p>c: Der Zeitpunkt Visite 13/ET ist als Tag 183 der 26-wöchigen Studie festgelegt und entspricht dem Behandlungsende (ET). Der Wert zu Visite 13/ET entspricht dem an diesem Tag gemessenen Wert des jeweiligen Laborparameters. Dieser Zeitpunkt wurde als zusätzlicher Auswertungszeitpunkt analysiert.</p> <p>d: Bei binären/kumulativen Analysen werden Ereignisse über den gesamten Studienverlauf (Baseline bis Visite 13/ET) erfasst.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Mortalität

Die *Mortalität* war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht.

Morbidität

Im Folgenden werden die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte in der Nutzendimension *Morbidität* beschrieben:

Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma

Operationalisierung und Validität

Folgende Endpunkte werden im Dossier auf Basis des PTH-Spiegels analysiert und dargestellt:

- Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Vergleich zu Baseline
- Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma
- Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma

Gemäß Studienunterlagen war der Wert zu Baseline für iPTH im Plasma dabei definiert als der Durchschnitt von bis zu drei Messungen aus den Visiten zum Screening. Für die Bestimmung des PTH-Spiegels im Plasma wurden über die 26-wöchige Studiendauer hinweg vor jeder spezifizierten Visite (Visite 1 bis 14), das heißt (d. h.) während des Screenings, der Auswasch-Phase, der Behandlung und der Nachbeobachtungszeit, Blutproben des Patienten entnommen und der Wert des Laborparameters bestimmt. Analog zur klinischen Praxis wurde in den Studien CL-3001 und CL-3002 das iPTH gemessen. Entnahme, Verarbeitung, Lagerung und Versand der Blutproben erfolgten in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Zentrallabors. Für die Messung des entsprechenden Blutwertes wurde ein zentrales Labor mit Erfahrung in klinischen Studien eingesetzt.

Der PTH-Spiegel wurde vom G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen als Surrogatparameter angesehen. Formale Validierungsstudien für den PTH-Spiegel als Surrogatparameter liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Die anhaltende Reduktion des pathologisch erhöhten PTH-Spiegels ist jedoch das klinische bedeutsamste Therapieziel beim sHPT und wird in klinischen Studien zum sHPT regelhaft als Endpunkt erhoben. Der PTH-Spiegel ist in der Indikation als therapieentscheidender prognostischer Biomarker akzeptiert und etabliert, da seine Bestimmung als valides Messinstrument für das Fortschreiten des sHPT und das steigende Risiko für kardiovaskulärer Ereignisse (14, 15) sowie der Progression der CKD angesehen wird (21-24). Folglich kann die Veränderung des PTH-Spiegels zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen werden (25).

Die Veränderung des PTH-Spiegels im Vergleich zur Baseline ist zudem nach Ermessen der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) und der EMA der beste klinische und biologische Marker zur Untersuchung der Wirksamkeit von pharmakologischen Therapien zur Behandlung des sHPT. Generell wird zur Erhebung der Veränderung eines Markers im Vergleich zur Baseline wird eine minimal notwendige prozentuelle Veränderung bestimmt.

Diese muss ausreichend groß sein, um sicherzustellen, dass der beobachtete Effekt nicht aufgrund von *Confoundern* auftritt oder statistischen *Noise* darstellt (26, 27). Aus diesem Grund wurde in den bewertungsrelevanten klinischen Studien mit CTAP101 als konservativer Ansatz eine Veränderung des PTH-Spiegels von mindestens 30 % als primärer Endpunkt definiert. Eine PTH-Reduktion von ≥ 30 % wurde zudem bereits in Studien mit Paricalcitol (28) oder den Kalzिमimetika Cinacalcet (29, 30) und Parsabiv (31) in ähnlichen Indikationen eine klinisch bedeutsame Relevanz beigemessen.

Zusätzlich zum konservativen Ansatz wurde in den bewertungsrelevanten klinischen Studien mit CTAP101 eine PTH-Reduktion von ≥ 10 % als Endpunkt ausgewertet. Die zugrundeliegende Rationale war, dass bei einer unzureichenden Behandlung davon auszugehen ist, dass der PTH-Spiegel im Krankheitsverlauf weiter steigt. Anhand des 10 %igen Schwellenwertes kann dargestellt werden, dass der sHPT-typische progrediente Anstieg des PTH-Spiegels aufgehalten wird. Zusammenfassend wurden die Endpunkte zu PTH-Spiegel valide erhoben.

Patientenrelevanz

Beim sHPT handelt es sich um eine pathologische Überaktivität der Nebenschilddrüsen, die mit einer chronisch erhöhten PTH-Sekretion einhergeht - dem Leitsymptom des sHPT. Eine frühzeitige und konsequente Kontrolle des PTH-Spiegels ist für die betroffenen Patienten erforderlich, da der sHPT mit einem Voranschreiten der Niereninsuffizienz assoziiert ist sowie schwere Folgeschäden wie die Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und eine damit verbundene Therapieresistenz oder schwerwiegende Herz-Kreislauf- und Knochenerkrankungen infolge der Weichteil- und Gefäßkalzifizierung hervorrufen kann (10, 11, 16, 21-23, 32).

Die aktuell in Deutschland gültige evidenzbasierte Leitlinie der KDIGO, die *Guideline for Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder*, empfiehlt daher die regelmäßige Kontrolle des PTH-Spiegels ab einem CKD-Stadium 3a. Die Intervalle richten sich nach dem Schweregrad der Laboranomalien sowie dem Verlauf der Progression der CKD. Insbesondere empfiehlt die KDIGO-Leitlinie bei Patienten mit einem progressiven Anstieg des PTH-Spiegels oder dessen dauerhaftem Verbleib oberhalb der oberen Normgrenze des verwendeten Assays, modifizierbare Faktoren wie das Vorliegen einer Hyperphosphatämie oder einer hohen Phosphateinnahme, einer Hypokalzämie oder eines Vitamin D-Mangels, zu untersuchen (und ggf. zu behandeln). Bei Patienten in den CKD-Stadien 3 bis 5 mit sHPT, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, wird darüber hinaus die PTX empfohlen (33). Eine frühzeitige und langfristige Korrektur des PTH-Spiegels für CKD-Patienten mit sHPT ist entsprechend von essenzieller Bedeutung.

In verschiedenen Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass dieser und weitere sHPT-assoziierte Parameter die Progression der CKD beeinflussen. CKD-Patienten mit hohem PTH-Spiegel weisen dabei eine raschere CKD-Progression auf (21-23) und CKD-Patienten mit sHPT haben ein erhöhtes Dialyse-Risiko im Vergleich zu CKD-Patienten ohne sHPT (24). Entsprechend wird der PTH-Spiegel ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten der CKD bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten angesehen (21-24).

Darüber hinaus ist ein erhöhter PTH-Spiegel ein nachweislicher Risikofaktor für das Auftreten einer Nephrokalzinose nach Nierentransplantation und für ein Transplantatversagen (8, 9). Zudem haben verschiedene klinische Studien nachgewiesen, dass CKD-Patienten mit sHPT eine erhöhte Gesamtmortalität aufweisen im Vergleich zu CKD-Patienten ohne sHPT (24, 34). Ein erhöhter PTH-Spiegel wurde dabei als unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität nachgewiesen (10, 34).

Zudem weisen CKD-Patienten mit sHPT häufig progredient verlaufende Gefäßverkalkungen auf, insbesondere Verkalkungen des Myokards, der Herzklappen und der Arterien (35). Diese kardiovaskuläre Kalzifizierung geht dabei mit einer schlechten Prognose für den Betroffenen einher, da sie mit dem Ausmaß der koronaren Atherosklerose und folglich mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert (11, 16, 36-40). Ein erhöhter PTH-Spiegel ist dabei nachweislich ein kardiovaskulärer Risikofaktor und mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse, wie Herzinsuffizienz oder akutem Herzmuskelinfarkt/ischämischer Herzerkrankung, assoziiert (14, 15). Die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien zeigen jedoch ebenfalls, dass eine Reduktion des PTH-Spiegels mit einer Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist (10, 41, 42). Unterstützend dazu, konnte die therapeutische Reduktion des PTH-Spiegels ebenfalls die Anzahl kardiovaskulär bedingter Krankenhauseinweisungen verringert werden (41, 42).

Weitere, langfristige Folgen des sHPT sind die fortschreitende Kalzifizierung des Weichgewebes im Körper, wobei zu den betroffenen Bereichen Haut und subkutanes Gewebe, Hornhaut, Bindehaut, Muskeln, Lunge, Magen-Darm-Trakt und Herz-Kreislauf-System gehören können (24, 35, 43-45). Wenn Verkalkungen das Lungengewebe betreffen, kann dies mit Lungenfibrosen und pulmonaler Hypertonie verbunden sein, die wiederum mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Rechtsherzversagens assoziiert sind (24, 35, 43-45). Der fortschreitenden Kalzifizierung des Weichgewebes steht die Demineralisierung der Knochen aufgrund der gesteigerten Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen gegenüber, die sich in einer Abnahme der Knochensubstanz und eine Verminderung der skelettalen Integrität äußert (43, 44, 46, 47). Ein erhöhter PTH-Spiegel bei Prädialysepatienten ist dabei nachweislich ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Knochenkomplikationen wie Frakturen (10, 48).

Aus diesem pathologischen Wechselspiel können Mobilitätseinschränkungen, chronische Abgeschlagenheit und Schmerzen resultieren, wodurch Betroffene mitunter eine starke Beeinträchtigung des täglichen Lebens erfahren. Frakturen oder kardiovaskuläre Ereignisse in Folge des sHPT sind dabei nachweislich mit einer verminderten Lebensqualität der Patienten assoziiert (13). Zusammenfassend ist eine Reduktion des PTH-Spiegels als patientenrelevant einzustufen, da der Zusammenhang zwischen der Verbesserung dieses Laborwertes und der damit einhergehenden langfristigen positiven Beeinflussung der (kardiovaskulären) Morbidität als anerkannt und etabliert gilt.

Veränderung des 25(OH)D⁸-Spiegels im Serum

Operationalisierung und Validität

Im Dossier werden folgende Endpunkte auf Basis des 25(OH)D-Spiegels analysiert und dargestellt:

- Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Vergleich zu Baseline
- Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegels ≥ 30 ng/ml

Gemäß Studienunterlagen war der Wert zu Baseline für den 25(OH)D-Spiegel, der sich aus den Spiegeln des 25(OH)D₂ und 25(OH)D₃ im Plasma zusammensetzt, definiert als der Durchschnitt von bis zu drei Messungen aus den Visiten zum Screening. Für die Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels im Serum wurden vor jeder spezifizierten Visite (Visite 1 bis 14) über die 26-wöchige Studiendauer, d.h. während des Screenings, der Auswasch-Phase, der Behandlung und der Nachbeobachtungszeit, Blutproben des Patienten entnommen und der Wert des Laborparameters bestimmt.

Entnahme, Verarbeitung, Lagerung und Versand der Blutproben erfolgten in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Zentrallabors. Für die Messung des entsprechenden Blutwertes wurde ein zentrales Labor mit Erfahrung in klinischen Studien eingesetzt.

Für den 25(OH)D-Spiegel liegen keine formalen Validierungsstudien als Surrogatparameter vor, jedoch ist er ein entscheidender klinischer Parameter in der Behandlung von CKD-Patienten. So empfiehlt die KDIGO-Leitlinie für Patienten in den CKD-Stadien 3 bis 5 die regelmäßige Messung des 25(OH)D-Spiegels und die Korrektur eines bestehenden Mangels (33). Dabei besteht kein Konsens bezüglich des für CKD-Patienten optimalen 25(OH)D-Spiegels. Für die Allgemeinbevölkerung werden jedoch häufig 25(OH)D-Spiegel von 30 - 100 ng/ml als ausreichend betrachtet (49). Entsprechend wurde in den klinischen Studien zu retardiertem Calcifediol der Anteil der Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel von ≥ 30 ng/ml erhoben. Insgesamt wurden die Endpunkte zum 25(OH) D-Spiegel valide erhoben.

Patientenrelevanz

Physiologisch ist die PTH-Produktion in den Nebenschilddrüsen neben anderen Parametern streng durch 1,25(OH)₂D reguliert (50). Ein ausreichender 1,25(OH)₂D-Spiegel ist folglich entscheidend für die therapeutische Kontrolle des sHPT. CKD-Patienten weisen jedoch häufig einen Mangel an 25(OH)D auf, welches als Substrat zur Bildung von 1,25(OH)₂D notwendig ist (51-53). Dieser Mangel fördert den progredienten Anstieg des PTH-Spiegels und damit die Manifestation des sHPT und dessen schwerwiegenden klinischen Folgen (54-58). Weitläufige Studien an CKD-Patienten haben dabei nachgewiesen, dass zwischen dem 25(OH)D- und dem PTH-Spiegel ein inverser Zusammenhang besteht (5, 59).

⁸ Wird der Begriff 25(OH)D verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.

Die nachhaltige Erhöhung des 25(OH)-Spiegels bei sHPT-Patienten ist folglich ein wichtiger Faktor, um eine Kontrolle des PTH-Spiegels auf Basis der physiologischen Regelmechanismen zu erreichen und die Morbidität mittel- oder langfristig zu verbessern. Die Veränderung des 25(OH)D-Spiegels im Serum ist demzufolge als patientenrelevant einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht untersucht.

Sicherheit

Im Folgenden werden die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte in der Nutzendimension *Sicherheit* beschrieben:

Veränderung sicherheitsrelevanter sHPT-assoziiierter Parameter im Serum

Veränderung des Kalzium-, Phosphat-, FGF-23-Spiegels

Operationalisierung und Validität

Im Dossier werden folgende Endpunkte auf Basis der gemessenen Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel im Serum analysiert und dargestellt:

Kalzium

- Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum im Vergleich zu Baseline
- Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie
- Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie

Phosphat

- Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum im Vergleich zur Baseline
- Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie

FGF-23

- Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum im Vergleich zur Baseline

Gemäß Studienunterlagen war der Wert zu Baseline für Kalzium, Phosphat und FGF-23 dabei definiert als der Durchschnitt von bis zu drei Messungen aus den Visiten zum Screening. Alle Kalzium-Werte wurden mithilfe der Albumin-Spiegel im Serum korrigiert. Die Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel im Serum wurden in Blutproben gemessen, die vor der Dosierung bei jeder spezifizierten Visite (Visite 1 bis 4, Visite 8 und Visite 13) entnommen wurden.

Weitere sekundäre Sicherheitsanalysen vergleichen die Anzahl (n, %) der Probanden mit Hyperkalziurie (> 200 mg Kalzium/g Kreatinin), Hyperkalzämie (Kalzium-Spiegel > 10,3 mg/dl in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) oder Hyperphosphatämie (Phosphat-Spiegel > 5,5 mg/dl in aufeinanderfolgenden Visiten, die als bedingt durch die Studienmedikation gelten). Insgesamt wurden die Endpunkte zum Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel valide erhoben.

Patientenrelevanz

Die Reduktion des pathologisch erhöhten PTH-Spiegels ist das primäre Therapieziel in der Behandlung des sHPT. Dieses sollte durch eine physiologisch kontrollierte Erhöhung des 25(OH) D-Spiegels auf ein Niveau, das für die physiologische Kontrolle des sHPT bei CKD-Patienten notwendig ist, erreicht werden, ohne Nebenwirkungen wie eine Hyperphosphatämie oder Hyperkalzämie hervorzurufen.

Aufgrund der wechselseitigen Regulation von PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, Kalzium, Phosphat und FGF-23 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) kann eine nicht physiologische kontrollierte Erhöhung des 1,25(OH)₂D-Spiegels jedoch zu unerwünschten Auswirkungen auf den Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel führen. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit aktiven Vitamin D-Präparaten und aktiven Vitamin D-Analoga Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie gehäuft auftreten können (41, 42, 60). Sowohl eine Hyperkalzämie als auch eine Hyperphosphatämie sollten bei Patienten in CKD-Stadium 3a-5 jedoch dringend vermieden werden, da diese Nebenwirkungen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert sind (33).

Als eine Konsequenz daraus empfiehlt die aktuelle KDIGO-Leitlinie, dass Calcitriol und aktive Vitamin D-Analoga bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit CKD-Stadium 3a-5 nicht routinemäßig verwendet (33, 61).

FGF-23 hat darüber hinaus eine besondere Bedeutung als Marker für den Phosphathaushalt. In der physiologischen Regulation der Kalzium-Phosphathomöostase kommt es bei einem Anstieg des Phosphat-Serumspiegels (z. B. aufgrund einer Phosphatretenion bei CKD) zu einer kompensatorischen Erhöhung des FGF-23-Spiegels (62, 63), der die Rückgewinnung weiteren Phosphats durch die Nieren unterdrückt (64) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Wird aber z. B. im Rahmen einer medikamentösen Intervention ein (temporärer) Anstieg des Phosphatspiegels beobachtet, der jedoch keine Erhöhung des FGF-23-Spiegels zur Folge hat, ist dies als klinisch nicht relevant zu bewerten.

Zusammenfassend ist es aus medizinischer Sicht essenziell, Kalzium, Phosphat und FGF-23 als sicherheitsrelevante Parameter im Rahmen einer sHPT-Behandlung gemeinsam zu betrachten. Der Zusammenhang zwischen einer unerwünschten Veränderung dieser Parameter und dem Auftreten von Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie sowie den damit verbundenen kardiovaskulären Risiken ist bekannt.

Werden der Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel unter Behandlung jedoch nicht klinisch relevant verändert und können eine Hyperkalzämie, -kalzurie und -phosphatämie vermieden werden, ist dies in der Indikation sHPT im Sinne einer Vermeidung von Nebenwirkungen als patientenrelevanter Sicherheitsaspekt einzustufen.

Veränderung der Nierenfunktion

Operationalisierung und Validität

Im Dossier werden folgende Endpunkte zur Betrachtung der Veränderung der Nierenfunktion analysiert und dargestellt:

- Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Vergleich zur Baseline
- Absolute Veränderung der Albuminausscheidung im Urin (g/g Kreatinin) im Vergleich zur Baseline

Gemäß Studienunterlagen erfolgte die Messung der Nierenfunktionsparameter eGFR und der Albuminausscheidung im Urin zu Visite 1 und 4, sowie Visite 8 und Visite 13.

Die eGFR wurde anhand des Serumkreatinins im Serum und unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Hautfarbe des Patienten geschätzt.

Für die Bestimmung des Schweregrades der CKD wird international die Klassifikation nach einem Vorschlag der KDIGO angewendet (33). Gemäß dieser Klassifikation wird der Schweregrad der Funktionseinschränkung anhand der eGFR und der Albuminurie eingeteilt. Die GFR definiert die Menge an Primärharn, die durch glomeruläre Filtration pro Zeit filtriert wird. Sie wird sowohl von den Fachgesellschaften als auch den Zulassungsbehörden anerkannt und findet dementsprechend breite Anwendung im klinischen Alltag wie auch in klinischen Studien zur Einschätzung der Nierenfunktion und zur Verlaufsbeurteilung bei einer Niereninsuffizienz. Ein weiterer Marker, der für die Definition bzw. Verlaufskontrolle einer Nierenschädigung herangezogen wird, ist die abnorme Ausscheidung von Albumin über den Urin, welche auch als Albumin-Kreatinin-Quotient dargestellt wird. Laut internationalen Leitlinien ist eine quantitative Bestimmung der Albuminurie für die Diagnostik einer CKD notwendig. Gleichzeitig ist das Ausmaß der Albuminurie ein wichtiger prognostischer Parameter für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen sowie kardiovaskulärer Mortalität (33). In den klinischen Studien zu retardiertem Calcifediol (Ryaldee®) wurde die Nierenfunktion anhand der eGFR und der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) valide erhoben.

Patientenrelevanz

Die den renalen sHPT bedingende Grunderkrankung ist die CKD, welche in patientenindividuell unterschiedlicher Geschwindigkeit progredient voranschreitet. Während sich die CKD anfänglich symptom- und schmerzfrei darstellt, kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Veränderungen der Mineralstoff- und Hormonspiegel im Blut, begleitet von Bluthochdruck, Ermüdung und einer allgemeinen körperlichen sowie geistigen Leistungsminderung.

Zusätzlich besteht bei CKD-Patienten ein erhöhtes Risiko ein akutes Nierenversagen zu erleiden (65). In späteren CKD-Stadien können renale Anämien und Gerinnungsstörungen auftreten. Das Risiko von CKD-assoziierten Herz-Kreislaufkrankungen steigt zunehmend an sowie ebenfalls das Infektionsrisiko.

Bei einem terminalen Nierenversagen ist eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation zwingend erforderlich. Insgesamt ist die CKD mit einer ungünstigen Prognose, einer hohen Hospitalisierungsrate und einer verminderten Lebensqualität assoziiert. Die Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der Veränderung der GFR bzw. der Ausscheidung von Albumin im Urin ist folglich als sicherheits-relevanter Parameter einzustufen, der auch im Rahmen der Untersuchung von sHPT-Therapien erhoben werden sollte, um sicherzustellen, dass die sHPT-Therapie von keiner negativen Auswirkung auf die Grunderkrankung ist.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In den bewertungsrelevanten Studien wurde ein UE definiert als das Auftreten eines ungünstigen Ereignisses, einschließlich eines abnormalen Laborbefundes, während der Anwendung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wurde oder nicht. Die UE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben.

Ein *Treatment-Emergent Adverse Event* war definiert als jedes neu aufgetretene UE oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes ab dem Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach Abbruch der Verabreichung des Studienmedikaments.

Gemäß Studienprotokoll wurden UE anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 15.0 oder höher kodiert. Der Schweregrad der UE wird anhand der folgenden Kriterien als mild, moderat oder schwer eingestuft:

- Mild: Symptome, die keine oder nur eine minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten verursachen
- Moderat: Symptome, die mehr als nur eine minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten verursachen
- Schwer: Symptome, die zur Unfähigkeit führen, die üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten auszuführen

Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während einer Studienphase auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tode
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler

Insgesamt sind die Erfassung und Bewertung der UE als valide einzustufen.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels, muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneimittels ist unabdingbar im Rahmen der Zulassung. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als patientenrelevanter Endpunkt definiert (66).

Auswertung und Darstellung der Endpunkte im Dossier

Die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte in den Studien CL-3001 und CL-3002 gemäß Studienunterlagen (Studienbericht (*clinical study report* (CSR), Studienprotokoll (*clinical study protocol* (CSP)) und statistischer Analyseplan (*statistical analysis plan* (SAP)) auf Basis der ITT-Population bzw. PP-Population auf Basis der patientenindividuellen Daten (*individual patient data*, IPD) (67-72).

Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, welche alle Einschlusskriterien erfüllten, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

In den Studienunterlagen der Studien CL-3001 und CL-3002 waren die Auswertungszeitpunkte Baseline sowie EAP wie folgt definiert:

Baseline

Falls eine Auswasch-Phase notwendig war: Der Zeitpunkt Baseline umfasst die Visite 2, 3, und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 2, 3, und 4.

Falls eine Auswasch-Phase nicht notwendig war: Der Zeitpunkt Baseline umfasst die Visiten 1, 3 und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 1, 3, und 4.

EAP

Der Zeitpunkt EAP umfasst die letzten sechs Wochen der 26-wöchigen Studiendauer (Visite 10 bis 13). Der Wert zu EAP war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visiten 10 bis 13 (Woche 20 bis 26).

Die im Folgenden angegebenen Patientenzahlen der ITT- bzw. PP-Population (Sensitivitätsanalyse; Abschnitt 4.2.5.4) sind dem jeweiligen Studienbericht oder dem Nachberechnungsdokument entnommen (3, 71, 72).

Tabelle 4-4: Anzahl der Patienten in der ITT- bzw. PP-Population

	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	CTAP101	Placebo	CTAP101	Placebo	CTAP101	Placebo
ITT-Population	141	72	144	72	285	144
PP-Population (n (%) von ITT- Population)	115 (81,6)	62 (86,1)	119 (82,6)	60 (83,3)	234 (82,1)	122 (84,7)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der PP-Population waren in den jeweiligen Behandlungsarmen über 80 % der randomisierten Patienten (ITT).

Für den Vergleich der Effekte zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant betrachtet, wenn der resultierende p-Wert unter 0,05 lag. Darüber hinaus wurde das Hedges' g als standardisierte mittlere Differenz für die Beurteilung der Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte bei vorhandener Signifikanz (p-Wert >0,05) herangezogen, um die klinische Relevanz des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen. Gemäß IQWiG-Methodenpapier kann bei einem Hedges' g inkl. des 95 %-KI das vollständig über 0,2 liegt von einer klinischen Relevanz des ausgegangen werden (66).

Folgende statistischen Maße wurden im vorliegenden Dossier für die Interpretation der Ergebnisse verwendet:

Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)

Zur Auswertung der Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte wurde die Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT- bzw. PP-Population sowie die Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind, erfasst. Des Weiteren wurden die MW mit Standardabweichung (SD) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt sowie die Veränderung zu Baseline als LS-MW pro Behandlungsarm dargestellt. Als Effektmaße für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurde die LS-MW-Differenz inkl. des 95 %-KI und der p-Wert sowie die standardisierte mittlere Differenz, dem Hedges' g, verwendet.

Der LS-MW und die LS-MW-Differenz wurden anhand des *Analysis of Covariance* (ANCOVA)-Modells geschätzt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion von Studie zu Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält. Das Hedges'g wurde auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo berechnet (73).

Dichotome Endpunkte

Zur Auswertung der Ergebnisse der dichotomen Endpunkte wurden die Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT- bzw. PP-Population sowie die Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)) mit Ereignis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst. Als Effektmaße für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurden das *Odds Ratio* (OR, Quotenverhältnis), das RR und die *Risk Difference* (RD, Risikodifferenz) mit dazugehörigem 95 %-KI verwendet.

Die Berechnung der Effektmaße erfolgte mit Hilfe der Vierfelder-Tafel (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Berechnung der Effektmaße für dichotome Endpunkte

	CTAP101	Placebo
Anzahl Patienten in der jeweiligen Population	n1	n2
Anzahl Patienten mit Ereignis	A	C
Anzahl Patienten ohne Ereignis	B	D
Quelle: (74)		

Die Effektmaße für dichotome Endpunkte wurden wie folgt berechnet:

$$RR = \frac{A/n1}{C/n2}$$

$$OR = \frac{AD}{BC}$$

$$RD = \frac{A}{n1} - \frac{C}{n2}$$

Die Berechnung 95 %-KI und des p-Wertes erfolgte mit Hilfe der Wald-Methode.

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 Heterogenität⁷ 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.

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.

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.

Für die Durchführbarkeit einer Meta-Analyse müssen die Einzelstudien hinsichtlich ihres Studiendesigns bzw. -methodik, der Studienpopulation und deren Fragestellung ausreichend Ähnlichkeit aufweisen.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der pivotalen Studien CL-3001 und CL-3002 als bestverfügbare Evidenz dargestellt. Diese Studien sind für eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse methodisch geeignet, da sie hinsichtlich Studiendesign, Studienpopulation und Fragestellung als Schwesterstudien konzipiert wurden.

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 sind IPD verfügbar, sodass im vorliegenden Dossier die Meta-Analyse auf Grundlage der IPD erfolgt. Dies gilt gemäß IQWiG-Methodenpapier als effizientes Auswertungsverfahren. Je nach Homo- oder Heterogenität der Studienlage kann ein allgemeines statistisches Modell der Meta-Analyse mit festen (*fixed effect*) oder zufälligen (*random effect*) Effekten gewählt werden, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht. Das Modell mit festen Effekten ist bei einer geringen Anzahl von in die Meta-Analyse eingehenden Studien vorzuziehen, da im Fall von wenigen Studien die Heterogenität bei einem Modell mit zufälligen Effekten nicht verlässlich abschätzbar ist. Sind die Effekte der einzelnen in die Meta-Analyse eingehenden Studien homogen, ist gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 die Meta-Analyse unter Annahme eines festen Effektes eine akzeptable Auswertungsmethode (66). Falls eine Heterogenität zwischen den Studien nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, so ist eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zu bevorzugen.

Zunächst wird die Heterogenität zwischen den Studien mittels p-Wert (Heterogenitäts-p-Wert) und dem Heterogenitätsmaß I^2 statistisch getestet. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine verlässliche Evaluierung der Heterogenität bei einer geringen Anzahl Studien, die meta-analytisch zusammengefasst werden sollen, nicht möglich ist. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2 von $\leq 50\%$ wird dabei als gering, $> 50 - 75\%$ als mäßig und $\geq 75\%$ als stark heterogen interpretiert (75).

Auswertung und Darstellung im Dossier

Die Meta-Analyse wurde analog zur Auswertung der Einzelstudienresultate der Studien CL-3001 und CL-3002 auf Basis der ITT-Population bzw. PP-Population für die verschiedenen Auswertungszeitpunkte (EAP und Visite 13/ET) durchgeführt. Es folgte eine Berechnung anhand gepoolter IPD der Einzelstudien ohne Adjustierung.

Der Heterogenitäts-p-Wert, basierend auf dem RR sowie dem Hedges'g, und das I^2 basieren auf dem RR und der Varianz von RR bzw. auf dem Hedges'g und der Varianz von Hedges'g der Studien CL-3001 und CL-3002 durch die Berechnung der Q-Statistik unter Verwendung des *Fixed-Effect*-Modells (76). Die Effektmaße aus der Meta-Analyse wurden für die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens des retardierten Calcifediols (Studienmedikation CTAP101) berücksichtigt, sofern keine Heterogenität zwischen den Studien, beurteilt anhand des p-Wertes und dem I^2 , bestand. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert $< 0,05$ und einem I^2 über 75 %.

Folgende statistischen Maße wurden im vorliegenden Dossier für die Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse verwendet:

Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)

Im Rahmen der Meta-Analyse wurden zur Auswertung der Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte dieselben statistischen Maße und Methoden wie bei der Auswertung der Einzelstudienresultate verwendet. Grundlage waren die gepoolten IPD-Daten der Studien CL-3001 und CL-3002.

Dichotome Endpunkte

Im Rahmen der Meta-Analyse wurden zur Auswertung der Ergebnisse der dichotomen Endpunkte dieselben statistischen Maße und Methoden wie bei der Auswertung der Einzelstudienresultate verwendet. Grundlage waren die gepoolten IPD-Daten der Studien CL-3001 und CL-3002.

In allen Forest-Plots wird die Bezeichnung ER (*extended-release*)-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

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.

Im vorliegenden Dossier werden in der Hauptanalyse Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und *Sicherheit* der Studien CL-3001 und CL-3002 gemäß Studienunterlagen auf Basis der ITT- und der PP-Population ausgewertet (67-72). Die Auswertung auf Basis der PP-Population wird als Sensitivitätsanalyse interpretiert.

Die PP-Population waren wie folgt definiert:

Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes, definiert als Woche 20 bis 26 (Visite 10 bis 13), herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

Darüber hinaus wurde im vorliegenden Dossier eine Sensitivitätsanalyse für alle Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* für einen zusätzlichen Auswertungszeitpunkt, Visite 13/ET (Behandlungsende), durchgeführt. Gemäß Studienunterlagen der Studien CL-3001 und CL-3002 war die Auswertung des primären Endpunkts „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zu EAP *a priori* definiert. Der Zeitpunkt EAP umfasst die letzten sechs Wochen der 26-wöchigen Studiendauer (Visite 10 bis 13). Der Wert zu EAP war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visiten 10 bis 13 (Woche 20 bis 26).

Dieses Vorgehen wurde in den Studien gewählt, weil die sHPT-assoziierten Laborparameter, vor allem das iPTH, kleineren täglichen Schwankungen unterliegen können und durch die Generierung eines MW über einen Zeitraum von sechs Wochen eine größere Ergebnissicherheit erzielt wird.

Zur Bestätigung der Robustheit dieser Analyse erfolgte die Auswertung zum Zeitpunkt Visite 13/ET als Sensitivitätsanalyse. Der Zeitpunkt Visite 13/ET ist festgelegt als Tag 183, was dem Behandlungsende (ET) entspricht. Der Wert zu Visite 13/ET entspricht den an diesem Tag gemessenen Wert des jeweiligen Laborparameters.

Die Berechnung aller statistischen Maße bzw. die zugrunde liegende Methodik der Sensitivitätsanalyse erfolgte analog zur Hauptanalyse (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen werden unter dem entsprechenden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3 bzw. im Anhang 4-G dargestellt.

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 4.3.1.3.5).

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 Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. Wurde bei einem Subgruppencharakteristikum durch einen Interaktionstest ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation ermittelt, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 (66), der ausschließlich einen Grenzwert von $p \leq 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $\leq 0,05$ in Abschnitt 4.3.1.3.5 dargestellt. Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz befinden sich im separaten Anhang 4-H.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methoden regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Für binäre Ereignisse müssen in den resultierenden Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftreten.
- Zu *a priori* definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse, *Standardised MedDRA Queries* (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.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

In den Studien CL-3001 und CL-3002 waren folgende Subgruppencharakteristika *a priori* definiert:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Gewicht (< 94,2 kg vs. $\geq 94,25$ kg)
- Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)
- Schweregrad des sHPT zu Baseline (PTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8 – 153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)
- Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)
- Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)
- Einnahme von Kalzium-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)
- 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
- eGFR zu Baseline (≥ 30 und < 60 ml/min/1,73m² vs. ≥ 15 und < 30 ml/min/1,73m²).

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Einnahme von Kalzium-Supplementen zu Baseline“ durchgeführt, da es nur wenige Patienten in den Studien gab (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-18), die während des Studienverlaufs Kalzium-Supplemente einnahmen (71, 72) und somit das Kriterium zur Durchführbarkeit einer ausreichend großen Gruppengröße nicht gegeben war.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Subgruppe „eGFR zu Baseline (≥ 30 und < 60 ml/min/1,73m² vs. ≥ 15 und < 30 ml/min/1,73m²)“ durchgeführt, da das Charakteristikum dieser Subgruppe mit dem der „CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)“ gleichzusetzen ist und daher keine separate Subgruppenanalyse notwendig ist.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die vom G-BA per Verfo geforderte Subgruppe „Region“ durchgeführt, da diese Studie ausschließlich in den USA durchgeführt wurde.

Die Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und *Sicherheit* auf Basis der ITT-Population zu den verschiedenen Auswertungszeitpunkten (EAP und Visite 13/ET) für die Studien CL-3001 und CL-3002 sowie für die Meta-Analyse durchgeführt.

Die Subgruppen-spezifischen Analysen wurden nach derselben Methodik wie die Hauptanalysen zu den Endpunkten der Nutzendimension *Morbidität* und *Sicherheit* durchgeführt (77).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden 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, Lühmann 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.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^d
CTAP101-CL-2004 (NCT00888069)	nein	nein ^b	abgeschlossen	ein Tag ^c (einmalige Dosis)	a) CTAP101 p. o. b) CTAP101 i. v.
CTAP101-CL-2008 (NCT01219855)	nein	nein ^b	abgeschlossen	sechs Wochen ^c	a) CTAP101 30 µg b) CTAP101 60 µg c) CTAP101 90 µg b) Placebo
CTAP101-CL-2010 (NCT03602261)	nein	nein ^b	laufend	26 Wochen ^c	a) CTAP101 b) Placebo
CTAP101-CL-3001 ^a (NCT01651000)	ja	nein ^b	abgeschlossen	26 Wochen ^c	a) CTAP101 b) Placebo
CTAP101-CL-3002 ^a (NCT01704079)	ja	nein ^b	abgeschlossen	26 Wochen ^c	a) CTAP101 b) Placebo
CTAP101-CL-3003 (NCT02282813)	ja	nein ^b	abgeschlossen	26 Wochen ^c	a) CTAP101 b) CTAP101 + Calcitriol c) CTAP101 + Doxercalciferol d) CTAP101 + Paricalcitol
CTAP101-CL-4001 (NCT03588884)	nein	nein ^b	abgeschlossen	acht Wochen	a) CTAP101 b) IR-Calcifediol c) Cholecalciferol d) Paricalcitol + Cholecalciferol
<p>a: Die Studien CTAP101-CL-3001 und CTAP101-CL-3002 werden im Folgenden mit CL-3001 und CL-3002 abgekürzt.</p> <p>b: Die Studie ist von OPKO Health Inc. gesponsert.</p> <p>c: Behandlungsdauer.</p> <p>d: Die verwendete Studienmedikation mit der Bezeichnung CTAP101 entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Ryaldee[®]).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 18.11.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CTAP101-CL-2004 (NCT00888069)	Intervention nicht FI-konform; Studiendauer
CTAP101-CL-2008 (NCT01219855)	Studiendauer
CTAP101-CL-2010 (NCT03602261)	Patientenpopulation; Laufende Studie
CTAP101-CL-3003 (NCT02282813)	Studientyp
CTAP101-CL-4001 (NCT03588884)	Intervention nicht FI-konform; Studiendauer
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

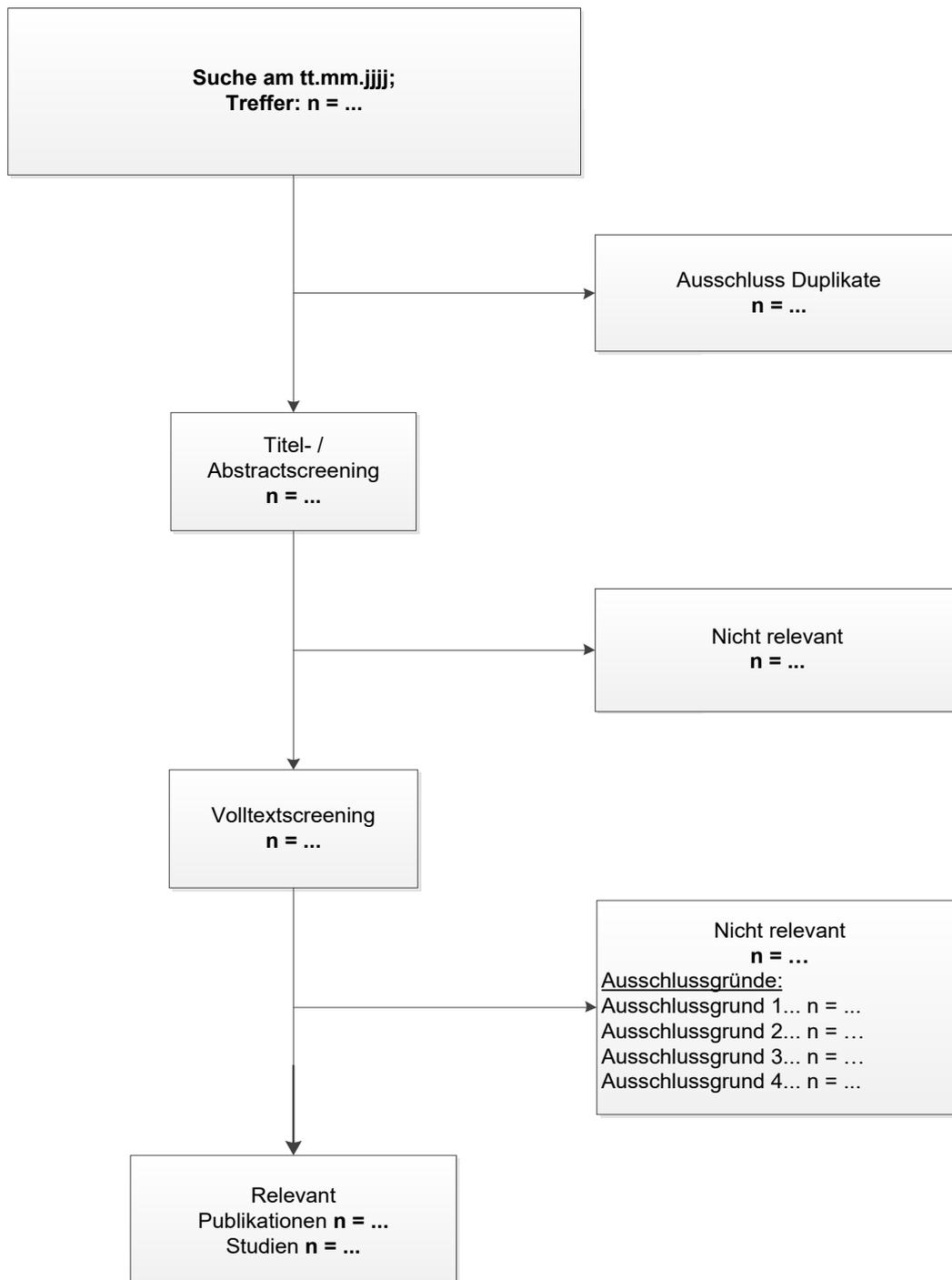


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

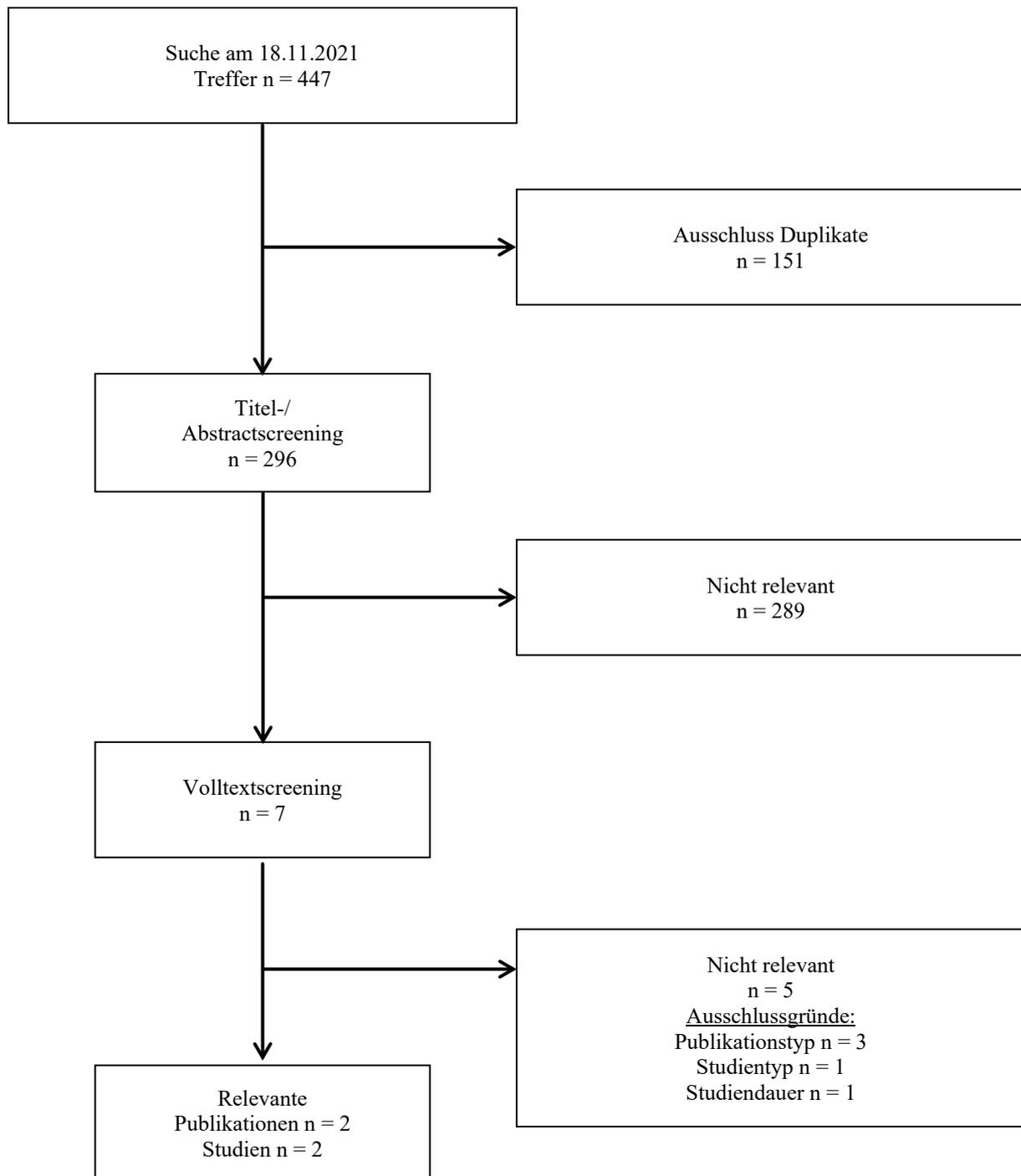


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Rayaldee®

Die am 18. November 2021 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 447 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 151$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 296 Publikationen betrachtet und gemäß der Tabelle 4-2 in definierten Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen. Insgesamt wurden 7 Publikationen als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurden zwei der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft.

Die vollständige Suchstrategie sowie die Ergebnisse der über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane* sind im Anhang 4-A hinterlegt.

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 4-1) 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 4-8: 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)
CL-3001 ^b	ClinicalTrials.gov (78) ICTRP (79)	ja	ja	abgeschlossen
CL-3002 ^b	ClinicalTrials.gov (80) ICTRP (81)	ja	ja	abgeschlossen
<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: Die pivotalen Studien CTAP101-CL-3001 und CTAP101-CL-3002 werden als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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: 18.11.2021

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 4-1) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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: 18.11.2021

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte 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])
Placebo-kontrolliert						
CL-3001 ^e	ja	nein	ja ^f	ja (71)	ja ClinicalTrials.gov (78) ICTRP (79)	ja (82, 83)
CL-3002 ^e	ja	nein	ja ^f	ja (72)	ja ClinicalTrials.gov (80) ICTRP (81)	ja (82, 83)
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<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: Die pivotalen Studien CL-3001 und CL-3002 werden als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von retardiertem Calcifediol (Rayaldee[®]) herangezogen.</p> <p>f: Die Studie ist von OPKO Health Inc. gesponsert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der pivotalen Studien CL-3001 und CL-3002 als bestverfügbare Evidenz. Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 (Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels: retardiertes Calcifediol; Handelsname: Rayaldee®) bei Patienten der Studienpopulation mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 und einem Vitamin D-Mangel untersuchen.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002 beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Die Charakterisierung der Studienpopulation und Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-18).

Die Angaben zu Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden den Studienberichten (71, 72), Studienprotokollen (67, 69), statistischen Analyseplänen (68, 70) der Studien CL-3001 und CL-3002 entnommen.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
CL-3001	Phase-III, RCT, doppelt-verblindet	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit sHPT im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel	CTAP101 n = 141 Placebo n = 72	<u>Screening</u> 7-63 Tage vor Randomisierung <u>Wash-Out</u> 7-56 Tage vor Randomisierung <u>Behandlungsperiode</u> 26 Wochen; nach Woche 12 erfolgte eine Dosisanpassung <u>Follow-up</u> max.7 Tage nach Ende der Behandlungsperiode	USA (44 Studienzentren) 9/2012 – 07/2014	<u>Primärer Endpunkt</u> • Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma (ITT-Population) <u>Sekundäre Endpunkte</u> <u>iPTH</u> • Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma (PP-Population) <u>25(OH)D</u> • Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum • Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum <u>Sicherheits-relevante sHPT-assozierte Parameter</u> <u>Kalzium</u> • Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum • Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie • Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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><i>Phosphat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum • Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie <p><i>FGF-23</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FGF-23 (pg/ml) • Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) • Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p>
CL-3002	Phase-III, RCT, doppelt-verblindet	analog wie in Studie CL-3001	Calcifediol n = 144 Placebo n = 72	analog wie in Studie CL-3001	USA (45 Studienzentren) 11/2012 – 09/2014	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte analog wie in Studie CL-3001
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (71, 72)</p>						

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

Studie	CTAP101	Placebo	<i>Dosisreduzierung; Begleittherapie</i>
CL-3001/ CL-3002	<p><u>Woche 0-12</u> Orale Einnahme von CTAP101 als Kapsel á 30 µg einmal täglich vor dem Schlafengehen.</p> <p><u>Woche 13-26</u> Bei Patienten erfolgte eine Dosisanpassung auf zwei Kapseln á 30 µg (Gesamtdosis: 60 µg) einmal täglich vor dem Schlafengehen, falls die folgenden Kriterien vorlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel > 70 pg/ml im Plasma und - 25(OH)D-Spiegel ≤ 65 ng/ml im Serum und - Kalzium-Spiegel < 9,8 mg/dl im Serum. <p>Falls die genannten Kriterien nicht vorlagen, wurde die orale Einnahme einer Kapsel CTAP101 á 30 µg plus einer Kapsel Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen fortgeführt.</p>	<p><u>Woche 0-12</u> Orale Einnahme von Placebo als Kapsel einmal täglich vor dem Schlafengehen.</p> <p><u>Woche 13-26</u> Orale Einnahme von zwei Kapseln Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen.</p>	<p>Bei Patienten erfolgte eine Dosisreduzierung, wenn während der Behandlungsperiode an zwei aufeinanderfolgenden Visiten eines der folgenden Kriterien vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel < 30 pg/ml im Plasma - Kalzium-Spiegel > 10,3 mg/dl im Serum - Phosphat-Spiegel > 5,5 mg/dl im Serum (therapieassoziiert) - 25(OH)D-Spiegel > 100 ng/ml im Serum <p>Für Studienteilnehmer, die 60 µg CTAP101 täglich einnahmen, wurde die Dosis auf 30 µg CTAP101 täglich reduziert. Für Studienteilnehmer, die 30 µg CTAP101 oder Placebo täglich einnahmen, wurde die Dosis auf dreimal pro Woche, nicht öfter als jeden zweiten Tag, 30 µg CTAP101 oder Placebo angepasst. Für Studienteilnehmer, die 30 µg CTAP101 oder Placebo dreimal pro Woche einnahmen, wurde die Studienmedikation ausgesetzt.</p>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (71, 72)</p>			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	71 (50,4)	33 (45,8)	71 (49,3)	39 (54,2)	142 (49,8)	72 (50,0)
Männlich	70 (49,6)	39 (54,2)	73 (50,7)	33 (45,8)	143 (50,2)	72 (50,0)
Alter (Jahre)						
MW (SD)	65,1 (10,33)	64,4 (12,74)	66,8 (10,90)	65,3 (10,06)	66,0 (10,64)	64,9 (11,45)
Gewicht (kg)						
MW (SD)	96,7 (26,08)	96,4 (25,44)	97,5 (24,13)	97,4 (18,47)	97,1 (25,08)	96,9 (22,18)
BMI (kg/m ²)						
MW (SD)	34,1 (8,33)	34,2 (7,66)	34,7 (7,93)	35,0 (7,34)	34,4 (8,12)	34,6 (7,49)
Körpergröße (cm)						
MW (SD)	168,2 (10,47)	167,4 (11,11)	167,7 (10,27)	167,4 (10,56)	168,0 (10,35)	167,4 (10,80)
Abstammung, n (%)						
Kaukasisch	85 (60,3)	48 (66,7)	98 (68,1)	46 (63,9)	183 (64,2)	94 (65,3)
Asiatisch	3 (2,1)	1 (1,4)	1 (0,7)	1 (1,4)	4 (1,4)	2 (1,4)
Afroamerikanisch	50 (35,5)	22 (30,6)	43 (29,9)	23 (31,9)	93 (32,6)	45 (31,3)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifik Insulaner	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Andere	2 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,4)	2 (2,8)	4 (1,4)	3 (2,1)
Ethnie, n (%)						
Lateinamerikanisch oder Latino	28 (19,9)	16 (22,2)	29 (20,1)	15 (20,8)	57 (20,0)	31 (21,5)
Nicht latein- amerikanisch oder nicht Latino	113 (80,1)	56 (77,8)	115 (79,9)	57 (79,2)	228 (80,0)	113 (78,5)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.1.1.1 (3)						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Klinische Charakteristika der Patienten

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Ursache der CKD, n (%)						
Diabetes Mellitus	55 (39,0)	34 (47,2)	74 (51,4)	30 (41,7)	129 (45,3)	64 (44,4)
Bluthochdruck	54 (38,3)	24 (33,3)	49 (34,0)	31 (43,1)	103 (36,1)	55 (38,2)
Glomerulonephritis	1 (0,7)	2 (2,8)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (1,4)
Polyzystische Nierenerkrankung	4 (2,8)	2 (2,8)	4 (2,8)	0 (0,0)	8 (2,8)	2 (1,4)
Baseline Kalzium-Spiegel im Serum, mg/dl						
MW (SD)	9,2 (0,29)	9,2 (0,28)	9,2 (0,35)	9,3 (0,28)	9,2 (0,32)	9,2 (0,28)
Baseline Phosphat-Spiegel im Serum, mg/dl						
MW (SD)	3,7 (0,55)	3,8 (0,59)	3,8 (0,56)	3,7 (0,47)	3,7 (0,55)	3,8 (0,53)
Baseline iPTH-Spiegel im Plasma, pg/ml						
MW (SD)	146,8 (56,01)	142,2 (46,11)	147,6 (64,21)	155,6 (63,09)	147,2 (60,19)	148,9 (55,47)
Baseline 25(OH)D-Spiegel ^a , ng/ml						
MW (SD)	20,2 (5,08)	19,2 (5,43)	19,7 (5,56)	19,4 (5,51)	19,9 (5,32)	19,3 (5,46)
Baseline eGFR, ml/min/1,73m ²						
MW (SD)	30,3 (11,07)	32,3 (11,02)	30,9 (9,90)	31,8 (9,61)	30,6 (10,48)	32,0 (10,31)
a: Wird der Begriff 25(OH)D verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D ₂ als auch 25(OH)D ₃ gemeint. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.1.1.1 (3)						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsgeschichte der Patienten und Charakterisierung der Vortherapie bzw. Begleittherapie (bei $\geq 30\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Begleiterkrankungen ^a , n (%)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	86 (61,0)	51 (70,8)	76 (52,8)	43 (59,7)	162 (56,8)	94 (65,3)
Anämie	57 (40,4)	38 (52,8)	58 (40,3)	34 (47,2)	115 (40,4)	72 (50,0)
Herzkrankungen	80 (56,7)	36 (50,0)	75 (52,1)	40 (55,6)	155 (54,4)	76 (52,8)
Endokrine Erkrankungen	106 (75,2)	54 (75,0)	99 (68,8)	46 (63,9)	205 (71,9)	100 (69,4)
sHPT	95 (67,4)	49 (68,1)	78 (54,2)	34 (47,2)	173 (60,7)	83 (57,6)
Augenerkrankungen	62 (44,0)	31 (43,1)	61 (42,4)	29 (40,3)	123 (43,2)	60 (41,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (65,2)	45 (62,5)	88 (61,1)	49 (68,1)	180 (63,2)	94 (65,3)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	60 (42,6)	28 (38,9)	59 (41,0)	36 (50,0)	119 (41,8)	64 (44,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78 (55,3)	41 (56,9)	61 (42,4)	38 (52,8)	139 (48,8)	79 (54,9)
Peripheres Ödem	37 (26,2)	25 (34,7)	39 (27,1)	17 (23,6)	76 (26,7)	42 (29,2)
Erkrankungen des Immunsystems	58 (41,1)	29 (40,3)	71 (49,3)	33 (45,8)	129 (45,3)	62 (43,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (36,2)	28 (38,9)	44 (30,6)	20 (27,8)	95 (33,3)	48 (33,3)
Untersuchungen	49 (34,8)	21 (29,2)	32 (22,2)	13 (18,1)	81 (28,4)	34 (23,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	132 (93,6)	70 (97,2)	140 (97,2)	72 (100,0)	272 (95,4)	142 (98,6)
Gicht	45 (31,9)	26 (36,1)	42 (29,2)	21 (29,2)	87 (30,5)	47 (32,6)
Hyperlipidämie	99 (70,2)	49 (68,1)	86 (59,7)	45 (62,5)	185 (64,9)	94 (65,3)
Diabetes Mellitus Typ II	72 (51,1)	40 (55,6)	82 (56,9)	36 (50,0)	154 (54,0)	76 (52,8)
Vitamin D-Mangel	56 (39,7)	31 (43,1)	69 (47,9)	36 (50,0)	125 (43,9)	67 (46,5)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	95 (67,4)	51 (70,8)	105 (72,9)	57 (79,2)	200 (70,2)	108 (75,0)
Rückenschmerzen	18 (12,8)	23 (31,9)	27 (18,8)	18 (25,0)	45 (15,8)	41 (28,5)
Erkrankungen des Nervensystems	71 (50,4)	40 (55,6)	72 (50,0)	42 (58,3)	143 (50,2)	82 (56,9)
Psychiatrische Erkrankungen	48 (34,0)	29 (40,3)	47 (32,6)	32 (44,4)	95 (33,3)	61 (42,4)
Depressionen	27 (19,1)	21 (29,2)	28 (19,4)	25 (34,7)	55 (19,3)	46 (31,9)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	136 (96,5)	70 (97,2)	124 (86,1)	55 (76,4)	260 (91,2)	125 (86,8)
Proteinurie	46 (32,6)	25 (34,7)	26 (18,1)	9 (12,5)	72 (25,3)	34 (23,6)
Chronische Niereninsuffizienz	127 (90,1)	66 (91,7)	104 (72,2)	51 (70,8)	231 (81,1)	117 (81,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	31 (22,0)	24 (33,3)	28 (19,4)	14 (19,4)	59 (20,7)	38 (26,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	67 (47,5)	35 (48,6)	60 (41,7)	31 (43,1)	127 (44,6)	66 (45,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	48 (34,0)	24 (33,3)	22 (15,3)	20 (27,8)	70 (24,6)	44 (30,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	104 (73,8)	50 (69,4)	91 (63,2)	47 (65,3)	195 (68,4)	97 (67,4)
Gefäßerkrankungen	141 (100,0)	70 (97,2)	139 (96,5)	71 (98,6)	280 (98,2)	141 (97,9)
Bluthochdruck	139 (98,6)	69 (95,8)	137 (95,1)	69 (95,8)	276 (96,8)	138 (95,8)
Vortherapie ^b , n (%)						
Anzahl Patienten mit mindestens einer Vortherapie	81 (57,4)	39 (54,2)	77 (53,5)	40 (55,6)	158 (55,4)	79 (54,9)
Kalzium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder andere Medikamente	3 (2,1)	2 (2,8)	1 (0,7)	2 (2,8)	4 (1,4)	4 (2,8)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß						
Nebenschilddrüsen- hormonantagonisten (z. B. Paricalcitol, Sensipar, Zemplar)	16 (11,3)	9 (12,5)	16 (11,1)	12 (16,7)	32 (11,2)	21 (14,6)
Vitamin D und Analoge (z. B. Calcitriol, Calcitrol, Rocaltrol)	47 (33,3)	19 (26,4)	40 (27,8)	23 (31,9)	87 (30,5)	42 (29,2)
Begleittherapie^c, n (%)						
ACE Inhibitoren, einfach	47 (33,3)	25 (34,7)	48 (33,3)	22 (30,6)	95 (33,3)	47 (32,6)
Angiotensin II Agonisten, einfach	50 (35,5)	16 (22,2)	36 (25,0)	22 (30,6)	86 (30,2)	38 (26,4)
Beta-Blocker, selektiv	54 (38,3)	18 (25,0)	65 (45,1)	30 (41,7)	119 (41,8)	48 (33,3)
Dihydropyridin Derivate	64 (45,4)	39 (54,2)	56 (38,9)	31 (43,1)	120 (42,1)	70 (48,6)
Amlodipin	38 (27,0)	22 (30,6)	23 (16,0)	16 (22,2)	61 (21,4)	38 (26,4)
HMG CoA Reduktase- Inhibitoren	92 (65,2)	45 (62,5)	91 (63,2)	52 (72,2)	183 (64,2)	97 (67,4)
Insulin und Analoga zur Injektion (<i>fast acting</i>)	34 (24,1)	18 (25,0)	39 (27,1)	24 (33,3)	73 (25,6)	42 (29,2)
Insulin und Analoga zur Injektion (<i>long acting</i>)	41 (29,1)	18 (25,0)	51 (35,4)	28 (38,9)	92 (32,3)	46 (31,9)
Lantus	31 (22,0)	13 (18,1)	42 (29,2)	22 (30,6)	73 (25,6)	35 (24,3)
Natürliche Opium Alkaloide	31 (22,0)	21 (29,2)	32 (22,2)	22 (30,6)	63 (22,1)	43 (29,9)
Andere Analgetika und Antipyretika	19 (13,5)	12 (16,7)	21 (14,6)	22 (30,6)	40 (14,0)	34 (23,6)
Thrombozyten- aggregationshemmer (außer Heparin)	80 (56,7)	40 (55,6)	73 (50,7)	42 (58,3)	153 (53,7)	82 (56,9)
Aspirin	69 (48,9)	32 (44,4)	62 (43,1)	37 (51,4)	131 (46,0)	69 (47,9)
Maßnahmen zur Inhibierung der Harnsäureproduktion	43 (30,5)	24 (33,3)	40 (27,8)	24 (33,3)	83 (29,1)	48 (33,3)
Allopurinol	34 (24,1)	20 (27,8)	35 (24,3)	23 (31,9)	69 (24,2)	43 (29,9)
Protonenpumpen- hemmer	47 (33,3)	19 (26,4)	58 (40,3)	33 (45,8)	105 (36,8)	52 (36,1)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Sulfonamide, einfach	97 (68,8)	54 (75,0)	90 (62,5)	44 (61,1)	187 (65,6)	98 (68,1)
Furosemid	58 (41,1)	34 (47,2)	43 (29,9)	18 (25,0)	101 (35,4)	52 (36,1)
Sulfonamide, Harnstoffderivate	27 (19,1)	22 (30,6)	32 (22,2)	10 (13,9)	59 (20,7)	32 (22,2)
Phosphatbinder, n (%)						
Renagel	1 (0,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,7)
Renvela	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (2,8)	2 (0,7)	2 (1,4)
Kalziumbasierte Begleittherapie, n (%)						
Kalzium	6 (4,3)	3 (4,2)	13 (9,0)	8 (11,1)	19 (6,7)	11 (7,6)
Kalzium- Komponenten	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Kalzium- Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Medikamenten	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (1,4)	1 (0,7)
<p>a: Es wurden nur diejenigen Begleiterkrankungen gelistet, die bei ≥ 30 % der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme der Studien CL-3001 und CL-3002 auftraten.</p> <p>b: Als Vortherapie gilt jede fortgesetzte oder neue Therapie, die bis zu 28 Tage vor Visite 4 eingenommen und am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation abgesetzt wurde. Es wurden die Einnahme von Vitamin D, Kalzium und/oder Nebenschilddrüsenhormonantagonisten dokumentiert.</p> <p>c: Es wurden nur diejenigen Begleittherapie gelistet, die bei ≥ 30 % der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme der Studien CL-3001 und CL-3002 auftraten</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.1.3.1, Tabelle 12.1.4.1, Tabelle 12.1.6.1 (3)</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 62	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	59 (51,3)	29 (46,8)	59 (49,6)	31 (51,7)	118 (50,4)	60 (49,2)
Männlich	56 (48,7)	33 (53,2)	60 (50,4)	29 (48,3)	116 (49,6)	62 (50,8)
Alter (Jahre)						
MW (SD)	64,4 (10,68)	63,5 (13,22)	67,5 (9,98)	64,9 (9,75)	66,0 (10,42)	64,1 (11,62)
Gewicht (kg)						
MW (SD)	98,9 (27,21)	96,8 (26,46)	97,9 (23,79)	96,4 (16,87)	98,4 (25,48)	96,6 (22,18)
BMI (kg/m ²)						
MW (SD)	34,7 (8,57)	34,1 (7,80)	34,8 (7,83)	34,6 (7,20)	34,7 (8,19)	34,3 (7,48)
Körpergröße (cm)						
MW (SD)	168,6 (10,71)	167,7 (11,38)	167,7 (10,38)	167,8 (11,08)	168,1 (10,53)	167,8 (11,18)
Abstammung, n (%)						
Kaukasisch	65 (56,5)	41 (66,1)	83 (69,7)	39 (65,0)	148 (63,2)	80 (65,6)
Asiatisch	3 (2,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,7)	3 (1,3)	2 (1,6)
Afroamerikanisch	45 (39,1)	20 (32,3)	34 (28,6)	18 (30,0)	79 (33,8)	38 (31,1)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifik Insulaner	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Andere	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (3,3)	3 (1,3)	2 (1,6)
Ethnie, n (%)						
Lateinamerikanisch oder Latino	20 (17,4)	11 (17,7)	24 (20,2)	13 (21,7)	44 (18,8)	24 (19,7)
Nicht latein- amerikanisch oder nicht Latino	95 (82,6)	51 (82,3)	95 (79,8)	47 (78,3)	190 (81,2)	98 (80,3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.1.1.1.s10 (3)						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Klinische Charakteristika der Patienten

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 62	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Ursache der CKD, n (%)						
Diabetes Mellitus	41 (35,7%)	27 (43,5%)	62 (52,1%)	24 (40,0%)	103 (44,0%)	51 (41,8%)
Bluthochdruck	47 (40,9%)	22 (35,5%)	41 (34,5%)	27 (45,0%)	88 (37,6%)	49 (40,2%)
Glomerulonephritis	1 (0,9%)	2 (3,2%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)	2 (1,6%)
Polyzystische Nierenerkrankung	3 (2,6%)	2 (3,2%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)	6 (2,6%)	2 (1,6%)
Baseline Kalzium-Spiegel im Serum, mg/dl						
MW (SD)	9,2 (0,27)	9,2 (0,27)	9,2 (0,32)	9,3 (0,27)	9,2 (0,30)	9,2 (0,27)
Baseline Phosphat-Spiegel im Serum, mg/dl						
MW (SD)	3,7 (0,54)	3,8 (0,59)	3,8 (0,57)	3,6 (0,44)	3,8 (0,56)	3,7 (0,53)
Baseline iPTH-Spiegel im Plasma, pg/ml						
MW (SD)	144,4 (51,85)	136,9 (41,35)	142,9 (62,34)	153,9 (58,85)	143,7 (57,31)	145,3 (51,22)
Baseline 25(OH)D-Spiegel ^a , ng/ml						
MW (SD)	19,8 (5,13)	19,3 (5,67)	19,6 (5,55)	19,3 (5,63)	19,7 (5,34)	19,3 (5,63)
Baseline eGFR, ml/min/1,73m ²						
MW (SD)	30,3 (10,99)	33,3 (11,05)	30,8 (9,46)	32,5 (9,25)	30,6 (10,22)	32,9 (10,17)
a: Wird der Begriff 25(OH)D verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D ₂ als auch 25(OH)D ₃ gemeint. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.1.1.1.s10 (3)						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsgeschichte der Patienten und Charakterisierung der Vortherapie bzw. Begleittherapie (bei ≥ 30 % der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 62	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Begleiterkrankungen ^a , n (%)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (61,7)	45 (72,6)	60 (50,4)	35 (58,3)	131 (56,0)	80 (65,6)
Anämie	49 (42,6)	33 (53,2)	44 (37,0)	27 (45,0)	93 (39,7)	60 (49,2)
Herzkrankungen	63 (54,8)	32 (51,6)	63 (52,9)	34 (56,7)	126 (53,8)	66 (54,1)
Endokrine Erkrankungen	89 (77,4)	47 (75,8)	80 (67,2)	41 (68,3)	169 (72,2)	88 (72,1)
sHPT	80 (69,6)	42 (67,7)	62 (52,1)	30 (50,0)	142 (60,7)	72 (59,0)
Hypoparathyreoidismus	24 (20,9)	10 (16,1)	21 (17,6)	18 (30,0)	45 (19,2)	28 (23,0)
Augenerkrankungen	52 (45,2)	24 (38,7)	52 (43,7)	26 (43,3)	104 (44,4)	50 (41,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78 (67,8)	39 (62,9)	72 (60,5)	43 (71,7)	150 (64,1)	82 (67,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	51 (44,3)	25 (40,3)	49 (41,2)	33 (55,0)	100 (42,7)	58 (47,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (55,7)	37 (59,7)	53 (44,5)	32 (53,3)	117 (50,0)	69 (56,6)
Peripheres Ödem	32 (27,8)	23 (37,1)	34 (28,6)	15 (25,0)	66 (28,2)	38 (31,1)
Erkrankungen des Immunsystems	48 (41,7)	24 (38,7)	61 (51,3)	29 (48,3)	109 (46,6)	53 (43,4)
Überempfindlichkeit	1 (0,9)	1 (1,6)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,3)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (38,3)	23 (37,1)	33 (27,7)	16 (26,7)	77 (32,9)	39 (32,0)
Untersuchungen	37 (32,2)	17 (27,4)	29 (24,4)	11 (18,3)	66 (28,2)	28 (23,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	108 (93,9)	60 (96,8)	117 (98,3)	60 (100,0)	225 (96,2)	120 (98,4)
Gicht	41 (35,7)	23 (37,1)	37 (31,1)	19 (31,7)	78 (33,3)	42 (34,4)
Hyperlipidämie	83 (72,2)	42 (67,7)	73 (61,3)	39 (65,0)	156 (66,7)	81 (66,4)
Diabetes Mellitus Typ II	57 (49,6)	34 (54,8)	70 (58,8)	29 (48,3)	127 (54,3)	63 (51,6)
Vitamin D-Mangel	45 (39,1)	28 (45,2)	55 (46,2)	31 (51,7)	100 (42,7)	59 (48,4)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 62	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	80 (69,6)	46 (74,2)	89 (74,8)	50 (83,3)	169 (72,2)	96 (78,7)
Rückenschmerzen	17 (14,8)	22 (35,5)	23 (19,3)	14 (23,3)	40 (17,1)	36 (29,5)
Osteoarthritis	19 (16,5)	18 (29,0)	37 (31,1)	17 (28,3)	56 (23,9)	35 (28,7)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (47,8)	35 (56,5)	59 (49,6)	35 (58,3)	114 (48,7)	70 (57,4)
Psychiatrische Erkrankungen	37 (32,2)	26 (41,9)	39 (32,8)	25 (41,7)	76 (32,5)	51 (41,8)
Depressionen	23 (20,0)	20 (32,3)	22 (18,5)	20 (33,3)	45 (19,2)	40 (32,8)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	110 (95,7)	61 (98,4)	100 (84,0)	49 (81,7)	210 (89,7)	110 (90,2)
Proteinurie	34 (29,6)	23 (37,1)	19 (16,0)	8 (13,3)	53 (22,6)	31 (25,4)
Chronische Niereninsuffizienz	103 (89,6)	57 (91,9)	86 (72,3)	45 (75,0)	189 (80,8)	102 (83,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	26 (22,6)	21 (33,9)	25 (21,0)	14 (23,3)	51 (21,8)	35 (28,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	59 (51,3)	31 (50,0)	52 (43,7)	24 (40,0)	111 (47,4)	55 (45,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	42 (36,5)	22 (35,5)	19 (16,0)	18 (30,0)	61 (26,1)	40 (32,8)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	91 (79,1)	45 (72,6)	77 (64,7)	40 (66,7)	168 (71,8)	85 (69,7)
Gefäßerkrankungen	115 (100,0)	60 (96,8)	114 (95,8)	59 (98,3)	229 (97,9)	119 (97,5)
Bluthochdruck	114 (99,1)	60 (96,8)	113 (95,0)	57 (95,0)	227 (97,0)	117 (95,9)
Vortherapie ^b , n (%)						
Anzahl Patienten mit mindestens einer Vortherapie	67 (58,3)	34 (54,8)	62 (52,1)	34 (56,7)	129 (55,1)	68 (55,7)
Kalzium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder andere Medikamente	3 (2,6)	2 (3,2)	1 (0,8)	2 (3,3)	4 (1,7)	4 (3,3)
Nebenschilddrüsen- hormonantagonisten	16 (13,9)	7 (11,3)	12 (10,1)	12 (20,0)	28 (12,0)	19 (15,6)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 62	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
(z. B. Paricalcitol, Sensipar, Zemplar)						
Vitamin D und Analoga (z. B. Calcitriol, Calcitrol, Rocaltrol)	39 (33,9)	18 (29,0)	30 (25,2)	20 (33,3)	69 (29,5)	38 (31,1)
Begleittherapie ^c , n (%)						
ACE Inhibitoren, einfach	40 (34,8)	23 (37,1)	43 (36,1)	18 (30,0)	83 (35,5)	41 (33,6)
Alpha- und Betablocker	29 (25,2)	20 (32,3)	24 (20,2)	12 (20,0)	53 (22,6)	32 (26,2)
Angiotensin II Agonisten, einfach	41 (35,7)	14 (22,6)	29 (24,4)	20 (33,3)	70 (29,9)	34 (27,9)
Beta-Blocker, selektiv	47 (40,9)	16 (25,8)	53 (44,5)	25 (41,7)	100 (42,7)	41 (33,6)
Dihydropyridin Derivate	53 (46,1)	34 (54,8)	43 (36,1)	25 (41,7)	96 (41,0)	59 (48,4)
HMG CoA Reduktase-Inhibitoren	73 (63,5)	40 (64,5)	76 (63,9)	46 (76,7)	149 (63,7)	86 (70,5)
Insulin und Analoga zur Injektion (<i>fast acting</i>)	29 (25,2)	15 (24,2)	30 (25,2)	19 (31,7)	59 (25,2)	34 (27,9)
Insulin und Analoga zur Injektion (<i>long acting</i>)	32 (27,8)	16 (25,8)	46 (38,7)	23 (38,3)	78 (33,3)	39 (32,0)
Lantus	23 (20,0)	11 (17,7)	39 (32,8)	19 (31,7)	62 (26,5)	30 (24,6)
Natürliche Opium Alkaloide	27 (23,5)	19 (30,6)	26 (21,8)	18 (30,0)	53 (22,6)	37 (30,3)
Thrombozyten- aggregationshemmer (außer Heparin)	63 (54,8)	36 (58,1)	59 (49,6)	36 (60,0)	122 (52,1)	72 (59,0)
Aspirin	55 (47,8)	29 (46,8)	50 (42,0)	31 (51,7)	105 (44,9)	60 (49,2)
Maßnahmen zur Inhibierung der Harnsäureproduktion	37 (32,2)	20 (32,3)	34 (28,6)	21 (35,0)	71 (30,3)	41 (33,6)
Allopurinol	29 (25,2)	16 (25,8)	29 (24,4)	20 (33,3)	58 (24,8)	36 (29,5)
Protonenpumpen- hemmer	41 (35,7)	18 (29,0)	50 (42,0)	30 (50,0)	91 (38,9)	48 (39,3)
Sulfonamide, einfach	77 (67,0)	48 (77,4)	77 (64,7)	38 (63,3)	154 (65,8)	86 (70,5)
Furosemid	44 (38,3)	29 (46,8)	35 (29,4)	15 (25,0)	79 (33,8)	44 (36,1)
Sulfonamide, Harnstoffderivate	21 (18,3)	19 (30,6)	30 (25,2)	8 (13,3)	51 (21,8)	27 (22,1)

Studie	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 62	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Thyroidhormone	19 (16,5)	10 (16,1)	23 (19,3)	20 (33,3)	42 (17,9)	30 (24,6)
Phosphatbinder, n (%)						
Renagel	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Renvela	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (1,7)	2 (0,9)	1 (0,8)
Kalzium-basierte Begleittherapie, n (%)						
Kalzium	3 (2,6)	3 (4,8)	10 (8,4)	8 (13,3)	13 (5,6)	11 (9,0)
Kalzium-Komponenten	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Kalzium-Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Medikamenten	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	1 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,8)
<p>a: Es wurden nur diejenigen Begleiterkrankungen gelistet, die bei ≥ 30 % der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme der Studien CL-3001 und CL-3002 auftraten.</p> <p>b: Als Vortherapie gilt jede fortgesetzte oder neue Therapie, die bis zu 28 Tage vor Visite 4 eingenommen und am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation abgesetzt wurde. Es wurden die Einnahme von Vitamin D, Kalzium und/oder Nebenschilddrüsenhormonantagonisten dokumentiert.</p> <p>c: Es wurden nur diejenigen Begleittherapie gelistet, die bei ≥ 30 % der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme der Studien CL-3001 und CL-3002 auftraten.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.1.3.1.s10, Tabelle 12.1.4.1.s10, Tabelle 12.1.6.1.s10 (3)</p>						

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.

Im Folgenden werden die Studien CL-3001 und CL-30002 gemeinsam beschrieben, da es sich um Schwesterstudien mit identischem Studiendesign handelt.

Die Studien CL-3001 und CL-3002 sind randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 für die Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 und Vitamin D-Mangel über einen Zeitraum von 26 Wochen untersuchen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach CKD-Stadium, in die Behandlungsarme CTAP101 oder Placebo mittels *Interactive Voice Response System* (IVRS) randomisiert.

Patienten, die an dieser Studie teilnehmen wollten (im Folgenden Studienteilnehmer), mussten mindestens 18 Jahre sein und an einer chronische Niereninsuffizienz des Stadiums 3 mit eGFR-Werten von ≥ 30 and < 60 ml/min/1,73m² oder des Stadiums 4 mit eGFR-Werten von ≥ 15 and < 30 ml/min/1,73m² leiden. Weitere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren die folgenden Kriterien zu Visite 1 und Visite 3 (oder Visite 2 für Studienteilnehmer, die ein Auswaschen benötigten):

- iPTH ≥ 85 pg/ml und < 500 pg/ml im Plasma,
- Kalzium $\geq 8,4$ mg/dl und $< 9,8$ mg/dl im Serum,
- Phosphat $\geq 2,0$ mg/dl und $< 5,0$ mg/dl im Serum,
- 25(OH)D ≥ 10 ng/ml und < 30 ng/ml im Serum.

Die Studienteilnehmer erhielten zunächst für 12 Wochen (Tag 1 bis Tag 85) entweder CTAP101 als Kapsel mit einer Wirkstoffkonzentration von 30 μ g oder analog dazu Placebo, das sie jeweils täglich vor dem Schlafengehen oral einnahmen. Nach diesen 12 Wochen nahmen Studienteilnehmer im Placebo-Behandlungsarm zwei Kapseln Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen für weitere 14 Wochen (Tag 85 bis Tag 183) ein.

Im CTAP101-Behandlungsarm erfolgte bei den Studienteilnehmern eine per Protokoll definierte Dosisanpassung auf zwei Kapseln á 30 μ g CTAP101 (Gesamtdosis: 60 μ g) einmal täglich vor dem Schlafengehen für weitere 14 Wochen (Tag 85 bis Tag 183), bei denen die folgenden Kriterien vorlagen ¹:

¹ Die Studienprotokolle der Phase-3-Studien CL-3001 und CL-3002 schrieben eine Anfangsdosis von 30 μ g der Studienmedikation CTAP101 (retardiertes Calcifediol) mit einer möglichen Laborparameter-abhängigen Dosisanpassung auf 60 μ g nach 12 Wochen vor. Im klinischen Studienprogramm charakterisierte sich 30 μ g als kleinste, wirksame Dosis, jedoch war eine Erhöhung der Dosis durch das Protokoll präspezifiziert. Seit Produkteinführung im Jahre 2016 in den USA betrug die durchschnittlich tägliche Dosis von retardiertem Calcifediol 31 μ g/Tag. Eine retrospektive Analyse von Versorgungsdaten aus den USA zeigt zudem, dass ca. 98 % der Patienten, die im Zuge einer Teilnahme an einer klinischen Studie nachbeobachtet wurden, eine tägliche Dosis von 30 μ g retardiertes Calcifediol einnahmen. Somit waren 30 μ g die am häufigsten verwendete und somit präferierte Dosierung ist.

- iPTH-Spiegel > 70 pg/ml im Plasma **und**
- 25(OH)D-Spiegel \leq 65 ng/ml im Serum und
- Kalzium-Spiegel < 9,8 mg/ml im Serum.

Falls die genannten Kriterien nicht vorlagen, wurde die Einnahme von einer Kapsel CTAP101 mit einer Wirkstoffkonzentration von 30 μ g plus einer Kapsel Placebo fortgeführt. Eine Dosisreduzierung erfolgte, wenn eines der folgenden Kriterien zu einem Zeitpunkt während der Behandlung vorlag:

- Zwei aufeinanderfolgende Visiten mit einem iPTH-Spiegel < 30 pg/ml im Plasma,
- Zwei aufeinanderfolgende Visiten mit einem Kalzium-Spiegel von > 10,3 mg/ml im Serum,
- Zwei aufeinanderfolgende Visiten mit einem Phosphat-Spiegel von > 5,5 mg/ml im Serum (erachtet als studienmedikationsbezogen),
- Zwei aufeinanderfolgende Visiten mit einem 25(OH)D-Spiegel von > 100 ng/ml im Serum.

Für Studienteilnehmer, die 60 μ g CTAP101 täglich einnahmen, wurde die Dosis entsprechend auf 30 μ g CTAP101 täglich reduziert. Für Studienteilnehmer, die 30 μ g CTAP101 oder Placebo täglich einnahmen, wurde die Dosis auf dreimal pro Woche, nicht öfter als jeden zweiten Tag, 30 μ g CTAP101 oder Placebo angepasst. Für Studienteilnehmer, die 30 μ g CTAP101 oder Placebo dreimal pro Woche einnahmen, wurde die Studienmedikation ausgesetzt.

In die Studie CL-3001 wurden 213 Studienteilnehmer aufgenommen, wobei 141 Studienteilnehmer in den CTAP101-Behandlungsarm bzw. 72 Studienteilnehmer in den Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden. 216 Studienteilnehmer wurden in die Studie CL-3002 eingeschlossen und auf die Behandlungsarme CTAP101 (144 Studienteilnehmer) bzw. Placebo (72 Studienteilnehmer) randomisiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien CL-3001 und CL-3002 handelt es sich um multizentrische Studien, deren Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) lokalisiert waren. Circa 64 % bzw. 66 % der Studienteilnehmer beider Studien CL-3001 und CL-3002 waren Kaukasier. Die Geschlechtsverteilung innerhalb der Studien war gleichmäßig und die Studienteilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 64 - 67 Jahren. Als Begleiterkrankungen traten am häufigsten Diabetes Mellitus und Bluthochdruck auf.

Die allgemeinmedizinische Praxis für die Behandlung von Patienten mit CKD und sHPT ist in den USA und Europa, im speziellen Deutschland, vergleichbar (84, 85). Der Diagnosestellung, Klassifizierung sowie den Behandlungsoptionen der CKD und des sHPT liegen die standardisierten und international anerkannten KDIGO- und *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)-Leitlinien zu Grunde (33), die in den USA und auch in Europa gleichwohl Anwendung finden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Diagnose, die Klassifizierung der Erkrankungen der zugrundeliegenden CKD sowie des sHPT in der untersuchten Studienpopulation mit denen der europäischen Zielpopulation übereinstimmen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-19: 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			
CL-3001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL-3002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							
Quelle: (71, 72)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CL-3001 und CL-3002 handelt es sich um, randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 bei erwachsenen Patienten der Studienpopulation mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 und Vitamin D-Mangel untersuchen.

Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme CTAP101 und Placebo und wurde computergestützt mittels IVRS vorgenommen. Die Stratifizierung wurde anhand der CKD-Stadium 3 (≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73m²) und CKD-Stadium 4 (≥ 15 bis < 30 ml/min/1,73m²) durchgeführt.

In den Studien CL-3001 und CL-3002 wurden die Studienmedikationen, CTAP101 und Placebo, in weißen, runden HDPE (*high density poly ethylene*)-Flaschen mit je 30 blauen, ovalen Weichkapseln zur Verfügung gestellt.

In beiden Studien waren die Flaschen mit der Studienmedikation mit Codes versehen, die durch das IVRS generiert wurden und jedem Studienteilnehmer in den Studien CL-3001 und CL-3002 die entsprechende Dosierung gemäß Randomisierungsschema zuwies. Um die Verblindung der Studienteilnehmer in beiden Studien zu gewährleisten, musste jeder Studienteilnehmer bis Woche 12 je eine Kapsel aus einer Flasche und nach Woche 12 je zwei Kapseln aus zwei Flaschen einnehmen, außer wenn eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen der Studienmedikation notwendig war.

Die Studienteilnehmer, das behandelnde Personal sowie der Sponsor waren in den Studien CL-3001 und CL-3002 hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer bis nach der Datenbanksperre oder bis zur Entscheidung, dass eine Entblindung notwendig ist (z. B. aufgrund eines UE) verblindet.

Falls der Prüfarzt entschied, dass er Kenntnis über die Gruppenzuteilung eines Studienteilnehmers aus medizinischer Notwendigkeit benötigt, wurde der Sponsor sofort darüber informiert. Die Studienteilnehmer, das behandelnde Personal sowie der Sponsor der beiden Studien CL-3001 und CL-3002 waren darüber hinaus auch hinsichtlich der Werte verschiedener Laborparameter wie z. B. dem iPTH-Spiegel im Plasma und 25(OH)D-Spiegel im Serum, die während der Behandlung bestimmt wurden, verblindet.

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 gibt es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung aller relevanten Endpunkte oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für die beiden Studien CL-3001 und CL-3002 auf Studienebene als niedrig einzustufen.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001/3002	Endpunkt	Untersucht in den Studien
Nutzendimension		
Mortalität		
_a	_a	nein ^a
Morbidität		
	Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma (Abschnitt 4.3.1.3.2.1) <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma • Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma • Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) • Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegels ≥ 30 ng/ml 	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	-	nein
Sicherheit		
	Sicherheits-relevante sHPT-assoziiertes Parameter (Abschnitt 4.3.1.3.4.1) <p><u>Kalzium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum • Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie • Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie <p><u>Phosphat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum • Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie <p><u>FGF-23</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum <p><u>Nierenfunktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) • Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin UE (Abschnitt 4.3.1.3.4.2) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE, die zum Studienabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten ○ UE nach Schweregrad^b ○ UE von besonderem Interesse (akutes Nierenversagen, Herzversagen; differenziert nach Schweregrad^b) ○ UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse 	ja

Studie CL-3001/3002	Endpunkt	Untersucht in den Studien
	<ul style="list-style-type: none"> • Detaildarstellungen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten 	
<p>a: Die <i>Mortalität</i> war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht.</p> <p>b: Entspricht den Vorgaben des G-BA: nicht-schwer, schwerwiegend und schwer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.1.3.1 Mortalität – 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 Behandlungsarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw.

eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
CL-3001	Nicht zutreffend. ^a
CL-3002	Nicht zutreffend. ^a
<p>a: Die Mortalität war in den Studien CL-3001 und CI-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde als SUE in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> erfasst und ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.4.2). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (71, 72)</p>	

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CL-3001	Nicht zutreffend. ^a					
CL-3002	Nicht zutreffend. ^a					
<p>a: Die Mortalität war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde als SUE in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> erfasst und ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.4.2.1).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (71, 72)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Mortalität war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde als SUE in der Nutzendimension *Sicherheit* erfasst und ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.4.2).

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
CL-3001	Nicht zutreffend. ^a
CL-3002	Nicht zutreffend. ^a
<p>a: Die Mortalität war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde als SUE in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> erfasst und ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.4.2.1).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (71, 72)</p>	

Nicht zutreffend.

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 die Mortalität in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war und daher nicht untersucht wurde, konnte keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Anzahl der Todesfälle wurde als SUE in der Nutzendimension *Sicherheit* erfasst und ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.4.2).

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

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

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma

Studie	Operationalisierung
CL-3001/ CL-3002	<p>Erhebung</p> <p>Die Messung des iPTH erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor.</p> <p>Der iPTH-Spiegel der Studienteilnehmer wurde bei jeder Visite über die gesamte Studiendauer bestimmt.</p> <p>Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „Veränderungen des iPTH-Spiegels im Plasma“ sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002 werden einzeln und zusammengefasst als Meta-Analyse dargestellt. Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT- und der PP-Population (Sensitivitätsanalyse). Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien erfüllten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Die Ergebnisse der kontinuierlichen und binären Endpunkte werden zum Zeitpunkt EAP^a im nachfolgenden Abschnitt präsentiert. Alle Ergebnisse der kontinuierlichen und binären Endpunkte zum Zeitpunkt Visite 13/ET sind im Anhang 4-G dargestellt (Sensitivitätsanalyse). <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der verschiedenen Messzeitpunkte der Patienten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ eingegangen sind Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 % im Plasma Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 % im Plasma <p>Statistische Maße</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studien der ITT- bzw. PP-Population (N) Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (n) <p><i>Kontinuierliche Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> MW (SD) zu Baseline sowie zu EAP (Auswertungen zu Visite 13/ET (Anhang 4-G)) LS-MW (SE), LS-MW-Differenz (95 %-KI) sowie Hedges'g (95 %-KI) <p><i>Binäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Ereignis (n (%)) OR, RR, RD sowie 95 %-KI

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Der Zeitpunkt EAP war <i>a priori</i> in den Studienunterlagen als Auswertungszeitpunkt definiert. Da die messbaren Konzentrationen der sHPT-assoziierten Laborparameter, vor allem des PTH, kleineren täglichen Schwankungen unterliegen, wurde durch die Generierung eines MW über einen Zeitraum von sechs Wochen eine größere Ergebnissicherheit erzielt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (71, 72)</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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CL-3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL-3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (71, 72)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auch für die Endpunkte zur Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien CL-3001 und CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der gemessenen iPTH-Spiegel, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Somit war das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 wurden die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung der iPTH-Spiegel im Plasma publiziert (82, 83). Darüber hinaus wurden die Ergebnisse nach den präspezifizierten Vorgaben des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans ausgewertet und transparent im Studienbericht dargestellt. Somit kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es liegen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.2.1.1 Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma

Tabelle 4-26: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b					
	MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Baseline	141 146,8 (56,01)	72 142,2 (46,11)	144 147,6 (64,21)	72 155,6 (63,09)	285 147,2 (60,19)	144 148,9 (55,47)
Visite 5	137 134,7 (61,08)	69 137,8 (56,26)	138 134,0 (73,95)	70 152,6 (69,52)	275 134,3 (67,72)	139 145,3 (63,49)
Visite 6	134 126,0 (52,29)	67 147,3 (68,82)	134 128,7 (76,76)	69 160,7 (72,81)	268 127,4 (65,56)	136 154,1 (70,93)
Visite 7	123 120,9 (58,49)	63 146,3 (67,89)	123 123,9 (74,09)	60 163,0 (82,31)	246 122,4 (66,63)	123 154,4 (75,43)
Visite 8	126 121,3 (56,23)	68 142,0 (66,39)	128 125,3 (71,64)	63 164,7 (121,01)	254 123,3 (64,36)	131 152,9 (96,87)
Visite 9	122 118,2 (59,54)	63 144,5 (69,27)	124 113,7 (70,38)	61 163,3 (80,06)	246 116,0 (65,14)	124 153,8 (75,06)
Visite 10	115 109,3 (52,30)	63 145,8 (71,57)	125 110,0 (64,01)	60 154,3 (83,07)	240 109,7 (58,57)	123 149,9 (77,19)
Visite 11	109 107,7 (52,63)	59 148,5 (82,38)	112 120,9 (88,92)	57 146,5 (57,10)	221 114,4 (73,44)	116 147,5 (70,79)
Visite 12	114 105,5 (51,45)	62 139,2 (64,09)	119 114,4 (86,45)	57 162,3 (77,47)	233 110,0 (71,49)	119 150,3 (71,46)
Visite 13/ET	129 114,2 (61,85)	68 148,7 (65,32)	132 116,2 (90,60)	63 169,9 (83,30)	261 115,2 (77,59)	131 158,9 (74,98)

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
EAP	117 109,6 (50,95)	64 146,1 (65,16)	124 113,1 (76,29)	61 157,0 (64,89)	241 111,4 (65,12)	125 151,4 (64,99)
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1 (3)</p>						

In Tabelle 4-26 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma der Patienten in der ITT-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu EAP								
CL-3001								
CTAP101	141	141	146,8 (56,01)	117	109,6 (50,95)	-34,4 (3,85)	-41,77 [-54,58; -28,97] < 0,0001	-1,00 [-1,33; -0,68]
Placebo	72	72	142,2 (46,11)	64	146,1 (65,16)	7,3 (5,21)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	147,6 (64,21)	124	113,1 (76,29)	-29,5 (4,18)	-33,91 [-48,32; -19,51] < 0,0001	-0,71 [-1,02; -0,39]
Placebo	72	72	155,6 (63,09)	61	157,0 (64,89)	4,4 (5,97)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert = 0,1945; I ² = 40,6 %		
CTAP101	285	285	147,2 (60,19)	241	111,4 (65,12)	-32,2 (2,85)	-38,42 [-48,02; -28,82] < 0,0001	-0,85 [-1,08; -0,63]
Placebo	144	144	148,9 (55,47)	125	151,4 (64,99)	6,2 (3,96)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis EAP bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm eine deutliche Reduktion des iPTH-Spiegels im Plasma gezeigt werden (LS-MW (SE): -34,4 (3,85)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war hingegen ein Anstieg des iPTH-Spiegels im Plasma zu verzeichnen (LS-MW (SE): 7,3 (5,21)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -41,77 [-54,58; -28,97]; p < 0,0001).

In der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis EAP bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm eine deutliche Reduktion des iPTH-Spiegels im Plasma gezeigt werden (LS-MW (SE): -29,5 (4,18)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war hingegen ein Anstieg des iPTH-Spiegels im Plasma zu verzeichnen (LS-MW (SE): 4,4 (5,97)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -33,91[-48,32; -19,51]; $p < 0,0001$).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-28: Häufigkeitsverteilung sowie MW(SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 115	Placebo N ^a = 62	CTAP101 N ^a = 119	Placebo N ^a = 60	CTAP101 N ^a = 234	Placebo N ^a = 122
Baseline	115 144,4 (51,85)	62 136,9 (41,35)	119 142,9 (62,34)	60 153,9 (58,85)	234 143,7 (57,31)	122 145,3 (51,22)
Visite 5	115 134,1 (59,04)	61 133,5 (55,73)	118 128,4 (69,50)	59 152,6 (66,55)	233 131,2 (64,47)	120 142,9 (61,78)
Visite 6	115 126,8 (50,93)	61 142,3 (68,06)	119 124,7 (72,23)	60 160,6 (75,77)	234 125,8 (62,55)	121 151,3 (72,27)
Visite 7	106 123,8 (57,75)	57 142,4 (68,51)	112 122,9 (72,21)	52 167,3 (86,44)	218 123,3 (65,43)	109 154,3 (78,22)
Visite 8	114 122,9 (55,43)	62 140,5 (69,10)	117 122,5 (68,18)	58 169,1 (124,82)	231 122,7 (62,08)	120 154,3 (100,58)
Visite 9	113 120,9 (59,84)	60 144,3 (70,60)	116 113,8 (71,80)	58 162,8 (79,19)	229 117,3 (66,12)	118 153,4 (75,20)

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 115	Placebo N ^a = 62	CTAP101 N ^a = 119	Placebo N ^a = 60	CTAP101 N ^a = 234	Placebo N ^a = 122
Visite 10	113 109,3 (52,73)	61 145,7 (72,49)	118 110,1 (65,40)	59 155,4 (83,31)	231 109,7 (59,42)	120 150,5 (77,82)
Visite 11	107 107,4 (53,09)	57 148,4 (83,07)	107 121,9 (90,53)	56 148,1 (56,29)	214 114,7 (74,39)	113 148,2 (70,75)
Visite 12	112 105,0 (51,70)	60 139,8 (64,99)	115 115,6 (87,49)	57 162,3 (77,47)	227 110,4 (72,12)	117 150,8 (71,93)
Visite 13/ET	114 113,3 (61,73)	61 148,7 (66,67)	117 110,9 (88,38)	58 166,4 (75,88)	231 112,1 (76,24)	119 157,3 (71,55)
EAP	115 109,5 (51,39)	62 146,5 (66,16)	119 114,0 (77,62)	60 158,2 (64,81)	234 111,8 (65,94)	122 152,3 (65,49)
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population. b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s10 (3)</p>						

In Tabelle 4-28 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma der Patienten der PP-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

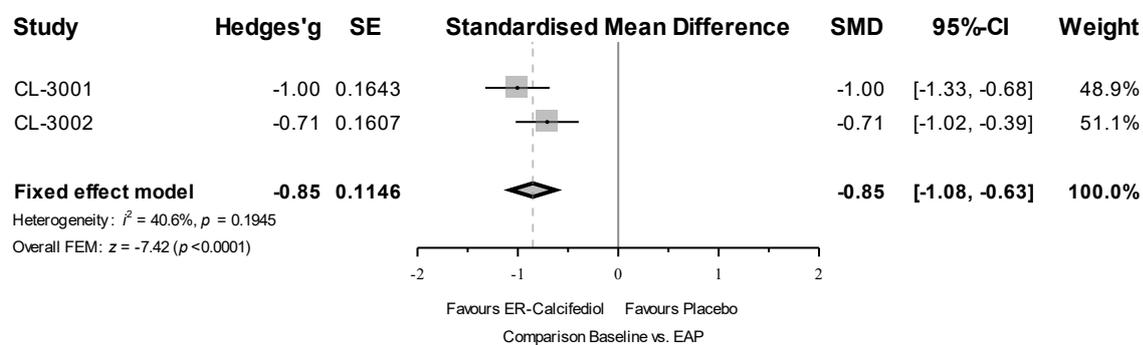
Studien	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu EAP								
CL-3001								
CTAP101	115	115	144,4 (51,85)	115	109,5 (51,39)	-34,5 (3,87)	-43,15 -56,09; -30,20 < 0,0001	-1,05 [-1,37; -0,72]
Placebo	62	62	136,9 (41,35)	62	146,5 (66,16)	8,7 (5,28)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	142,9 (62,34)	119	114,0 (77,62)	-29,2 (4,33)	-34,02 [-48,81; -19,23] < 0,0001	-0,70 [-1,02; -0,38]
Placebo	60	60	153,9 (58,85)	60	158,2 (64,81)	4,8 (6,10)		
Meta-Analyse						Heterogenität^d: p-Wert = 0,1352; I² = 55,2 %		
CTAP101	234	234	143,7 (57,31)	234	111,8 (65,94)	-32,0 (2,91)	-39,10 [-48,88; -29,33] < 0,0001	-0,86 [-1,09; -0,64]
Placebo	122	122	145,3 (51,22)	122	152,3 (65,49)	7,1 (4,03)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-29) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-27) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu EAP“.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.



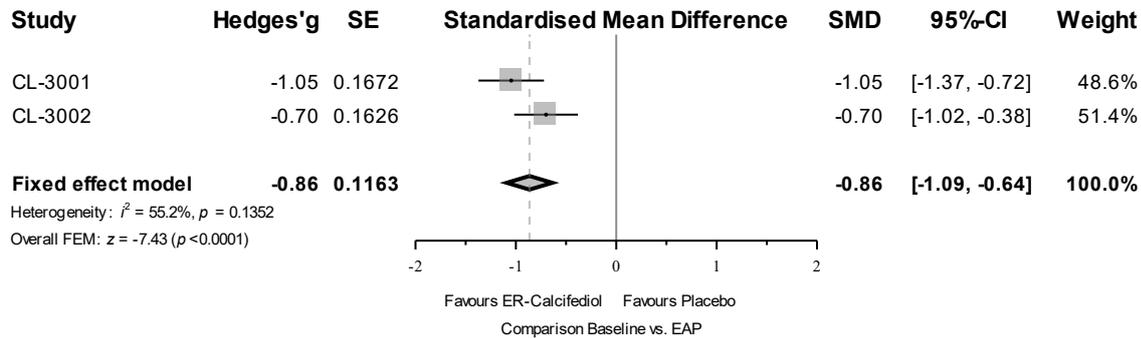
Quelle: F12.2.2.1 (3)

Abbildung 4-3: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,1945$; $I^2 = 40,6\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von CTAP101 gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien CL-3001 und CL-3002 bezüglich des Endpunktes „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline konnte auch bei der Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-27). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -38,42 [-48,02; -28,82]; $p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse



Quelle: F12.2.2.1s10 (3)

Abbildung 4-4: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,1352$; $I^2 = 55,2\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-4) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-3).

4.3.1.3.2.1.2 Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma zu EAP					
CL-3001					
CTAP101	141	46 (32,6)	5,33 [2,15; 13,19] < 0,0001	3,91 [1,76; 8,73] 0,0009	0,24 [0,14; 0,34] < 0,0001
Placebo	72	6 (8,3)			
CL-3002					
CTAP101	144	49 (34,0)	6,91 [2,62; 18,27] < 0,0001	4,90 [2,04; 11,76] 0,0004	0,27 [0,17; 0,37] < 0,0001
Placebo	72	5 (6,9)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,7110; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	95 (33,3)	6,05 [3,12; 11,72] < 0,0001	4,36 [2,42; 7,88] < 0,0001	0,26 [0,19; 0,33] < 0,0001
Placebo	144	11 (7,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.1 (3)</p>					

In der Studie CL-3001 zeigten bis zum Zeitpunkt EAP 32,6 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 8,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Reduktion des iPTH-Spiegels von mindestens 30 % im Plasma. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 3,91 [1,76; 8,73]; p = 0,0009).

In der Studie CL-3002 zeigten bis zum Zeitpunkt EAP 34,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 6,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Reduktion des iPTH-Spiegels von mindestens 30 % im Plasma. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 4,90 [2,04; 11,76]; p = 0,0004).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von mindestens 30 % im Plasma“ bis zum Zeitpunkt EAP keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

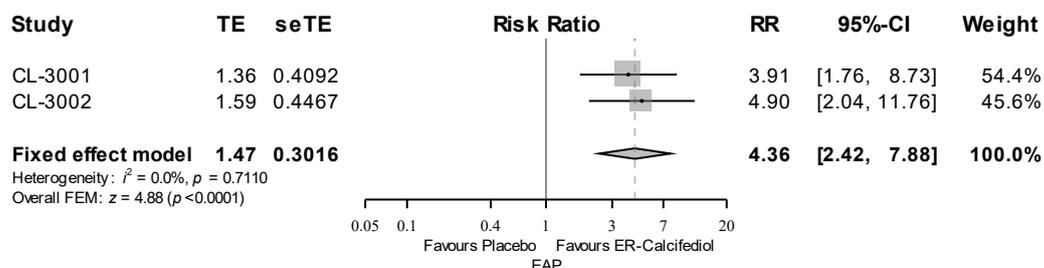
Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma zu EAP					
CL-3001					
CTAP101	115	46 (40,0)	7,60 [2,83; 20,40] < 0,0001	4,96 [2,08; 11,84] 0,0003	0,32 [0,21; 0,43] < 0,0001
Placebo	62	5 (8,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	47 (39,5)	7,18 [2,68; 19,26] < 0,0001	4,74 [1,99; 11,29] 0,0004	0,31 [0,20; 0,42] < 0,0001
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9422; $I^2 = 0,0$ %		
CTAP101	234	93 (39,7)	7,39 [3,68; 14,84] < 0,0001	4,85 [2,62; 8,96] < 0,0001	0,32 [0,24; 0,39] < 0,0001
Placebo	122	10 (8,2)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population. b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I^2 werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.1.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-31) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-30) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.



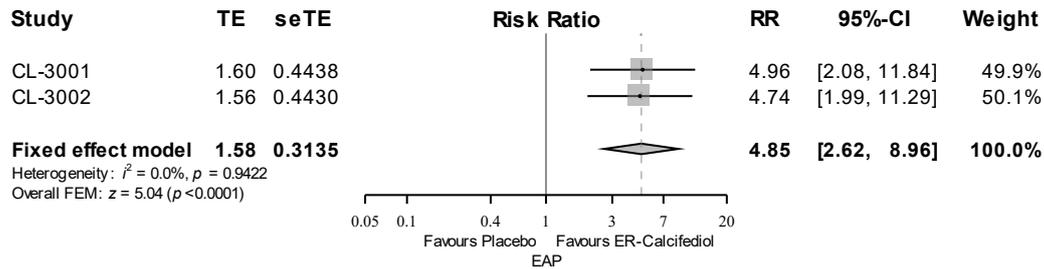
Quelle: F12.2.1.1.1 (3)

Abbildung 4-5: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,7110$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von CTAP101 gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien CL-3001 und CL-3002 bezüglich des Endpunktes „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP konnte auch bei der Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-30). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 4,36 [2,42; 7,88]; $p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse



Quelle: F12.2.1.1.1s10 (3)

Abbildung 4-6: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,9422$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-6) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-5).

4.3.1.3.2.1.3 Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma zu EAP					
CL-3001					
CTAP101	141	87 (61,7)	5,21 [2,75; 9,90] < 0,0001	2,61 [1,69; 4,04] < 0,0001	0,38 [0,25; 0,51] < 0,0001
Placebo	72	17 (23,6)			
CL-3002					
CTAP101	144	90 (62,5)	5,00 [2,66; 9,40] < 0,0001	2,50 [1,64; 3,80] < 0,0001	0,38 [0,25; 0,50] < 0,0001
Placebo	72	18 (25,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8858; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	177 (62,1)	5,10 [3,26; 8,00] < 0,0001	2,56 [1,89; 3,46] < 0,0001	0,38 [0,29; 0,47] < 0,0001
Placebo	144	35 (24,3)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellenhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.2 (3)</p>					

In der Studie CL-3001 zeigten bis zum Zeitpunkt EAP 61,7 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 23,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 % im Plasma. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 2,61 [1,69; 4,04]; p < 0,0001).

In der Studie CL-3002 zeigten bis zum Zeitpunkt EAP 62,5 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 25,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 % im Plasma. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 2,50 [1,64; 3,80]; p < 0,0001).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

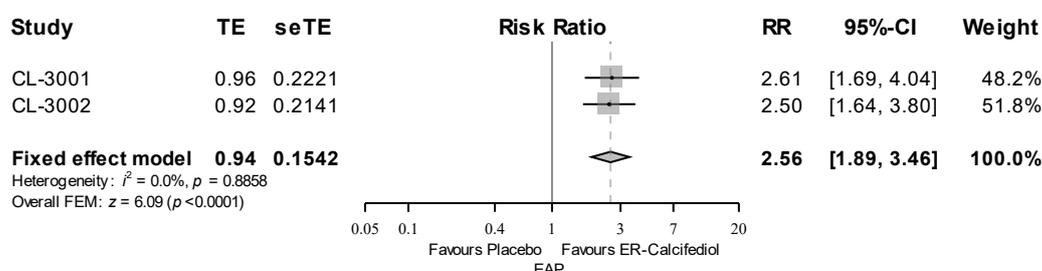
Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ zu EAP					
CL-3001					
CTAP101	115	85 (73,9)	8,15 [4,03; 16,48] < 0,0001	2,86 [1,85; 4,43] < 0,0001	0,48 [0,35; 0,62] < 0,0001
Placebo	62	16 (25,8)			
CL-3002					
CTAP101	119	85 (71,4)	6,32 [3,18; 12,58] < 0,0001	2,52 [1,66; 3,83] < 0,0001	0,43 [0,29; 0,57] < 0,0001
Placebo	60	17 (28,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,6788; $I^2 = 0,0\%$		
CTAP101	234	170 (72,6)	7,16 [4,38; 11,72], < 0,0001	2,69 [1,99; 3,63] < 0,0001	0,46 [0,36; 0,55] < 0,0001
Placebo	122	33 (27,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95%-KI wird nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt, Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I^2 werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2-Wert von $\leq 50\%$ kann als eine geringe, $> 50 - 75\%$ eine mäßige und $\geq 75\%$ als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.2.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-33) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-32) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma“.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.



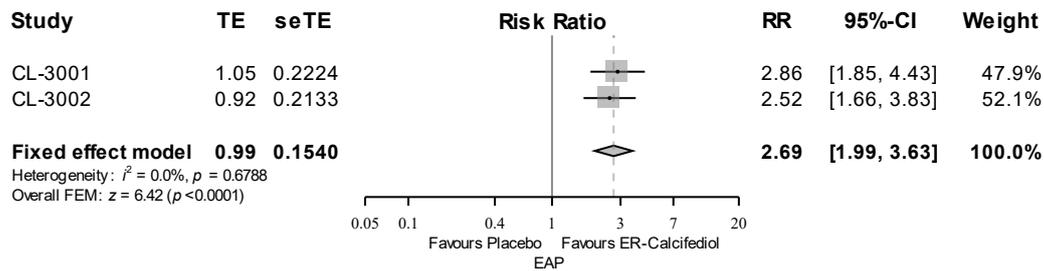
Quelle: F12.2.1.1.2 (3)

Abbildung 4-7: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,8858$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von CTAP101 gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien CL-3001 und CL-3002 bezüglich des Endpunktes „Anteils Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP konnte auch bei der Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-32). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,89; 3,46]; $p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse



Quelle: F12.2.1.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-8: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,6788$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-8) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-7).

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

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

4.3.1.3.2.2 Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung der Veränderungen des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum

Studie	Operationalisierung
CL-3001/ CL-3002	<p>Erhebung</p> <p>Die Messung des 25(OH)D-Spiegels^a erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor. Der 25(OH)D-Spiegel der Studienteilnehmer wurde bei jeder Visite über die gesamte Studiendauer bestimmt.</p> <p>Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „Veränderungen des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002 werden einzeln und zusammengefasst als Meta-Analyse dargestellt. Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT- und der PP-Population (Sensitivitätsanalyse). Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien erfüllten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Die Ergebnisse der kontinuierlichen und binären Endpunkte werden zum Zeitpunkt EAP^b im nachfolgenden Abschnitt präsentiert. Alle Ergebnisse der kontinuierlichen und binären Endpunkte zum Zeitpunkt Visite 13/ET sind im Anhang 4-G dargestellt (Sensitivitätsanalyse). <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der verschiedenen Messezeitpunkte der Patienten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ eingegangen sind Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum <p>Statistische Maße</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studien der ITT- bzw. PP-Population (N) Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (n) <p><i>Kontinuierliche Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> MW (SD) zu Baseline sowie zu EAP (Auswertungen zu Visite 13/ET (Anhang 4-G)) LS-MW (SE), LS-MW-Differenz (95 %-KI) sowie Hedges'g (95 %-KI) <p><i>Binäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Ereignis (n (%)) OR, RR, RD sowie 95 %-KI

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Wird der Begriff 25(OH)D verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.</p> <p>b: Der Zeitpunkt EAP war <i>a priori</i> in den Studienunterlagen als Auswertungszeitpunkt definiert. Da die messbaren Konzentrationen der sHPT-assoziierten Laborparameter, vor allem des PTH, kleineren täglichen Schwankungen unterliegen, wurde durch die Generierung eines MW über einen Zeitraum von sechs Wochen eine größere Ergebnissicherheit erzielt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (71, 72)</p>

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CL-3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL-3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (71, 72)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auch für die Endpunkte zur Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien CL-3001 und CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der gemessenen 25(OH)D-Spiegel, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Somit war das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 wurden die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung des 25(OH)D-Spiegel im Serum publiziert (82, 83). Darüber hinaus wurden die Ergebnisse nach den präspezifizierten Vorgaben des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans ausgewertet und transparent im Studienbericht dargestellt. Somit kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es liegen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.2.2.1 Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum

Tabelle 4-36: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b					
	MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Baseline	141 20,2 (5,08)	72 19,2 (5,43)	144 19,7 (5,56)	72 19,4 (5,51)	285 19,9 (5,32)	144 19,3 (5,46)
Visite 5	137 34,1 (10,34)	68 18,8 (5,72)	138 34,4 (11,55)	70 18,4 (6,18)	275 34,2 (10,94)	138 18,6 (5,94)
Visite 6	135 41,3 (12,64)	68 19,1 (6,85)	133 42,0 (15,01)	68 19,8 (8,75)	268 41,6 (13,85)	136 19,5 (7,83)
Visite 7	123 42,9 (12,65)	64 17,9 (5,69)	122 45,0 (15,47)	60 18,6 (6,28)	245 44,0 (14,14)	124 18,2 (5,97)
Visite 8	127 45,8 (14,60)	68 18,0 (6,30)	129 47,4 (16,56)	63 18,6 (6,01)	256 46,6 (15,61)	131 18,3 (6,15)
Visite 9	122 57,8 (18,19)	64 17,6 (6,54)	124 58,3 (22,00)	63 18,7 (6,90)	246 58,0 (20,16)	127 18,1 (6,71)
Visite 10	117 65,2 (23,29)	64 17,6 (6,59)	124 64,8 (22,07)	61 19,3 (6,86)	241 65,0 (22,62)	125 18,4 (6,75)
Visite 11	110 66,6 (22,56)	59 17,8 (6,60)	114 66,6 (22,73)	58 19,6 (7,37)	224 66,6 (22,60)	117 18,7 (7,02)
Visite 12	114 68,9 (24,79)	60 18,1 (6,99)	122 66,9 (23,48)	59 19,4 (6,68)	236 67,9 (24,09)	119 18,7 (6,84)
Visite 13/ET	131 65,1 (24,62)	68 17,5 (6,18)	132 65,7 (24,57)	62 19,9 (6,72)	263 65,4 (24,55)	130 18,6 (6,53)
EAP	118 67,0 (22,25)	64 17,6 (6,25)	124 66,8 (21,41)	61 19,4 (6,51)	242 66,9 (21,78)	125 18,5 (6,42)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1 (3)

In Tabelle 4-36 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum der Patienten der ITT-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu EAP								
CL-3001								
CTAP101	141	141	20,2 (5,08)	118	67,0 (22,25)	47,2 (1,63)	48,87 [43,42; 54,31] < 0,0001	2,75 [2,33; 3,16]
Placebo	72	72	19,2 (5,43)	64	17,6 (6,25)	-1,7 (2,22)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	19,7 (5,56)	124	66,8 (21,41)	47,1 (1,55)	47,03 [41,71; 52,35] < 0,0001	2,72 [2,31; 3,13]
Placebo	72	72	19,4 (5,51)	61	19,4 (6,51)	0,1 (2,21)		
Meta-Analyse						Heterogenität^d: p-Wert= 0,9314; I² = 0,0 %		
CTAP101	285	285	19,9 (5,32)	242	66,9 (21,78)	47,2 (1,12)	47,95 [44,16, 51,73] < 0,0001	2,75 [2,45, 3,04]
Placebo	144	144	19,3 (5,46)	125	18,5 (6,42)	-0,8 (1,56)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis EAP bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm eine starke Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum gezeigt werden (LS-MW (SE): 47,2 (1,63)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war eine Abnahme des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) zu verzeichnen (LS-MW (SE): -1,7 (2,22)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 48,87 [43,42; 54,31]; p < 0,0001).

In der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis EAP bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm eine starke Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels gezeigt werden (LS-MW (SE): 47,1 (1,55)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war minimaler Anstieg des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) zu verzeichnen (LS-MW (SE): 0,1 (2,21)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 47,03 [41,71; 52,35]; $p < 0,0001$).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-38: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b					
	MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 115	Placebo N ^a = 62	CTAP101 N ^a = 119	Placebo N ^a = 60	CTAP101 N ^a = 234	Placebo N ^a = 122
Baseline	115 19,8 (5,13)	62 19,3 (5,67)	119 19,6 (5,55)	60 19,3 (5,63)	234 19,7 (5,34)	122 19,3 (5,63)
Visite 5	114 33,3 (10,41)	60 19,0 (5,80)	118 34,9 (11,78)	60 18,4 (6,43)	232 34,1 (11,13)	120 18,7 (6,10)
Visite 6	115 40,7 (12,39)	62 19,3 (6,91)	118 43,2 (15,04)	59 19,7 (8,94)	233 42,0 (13,83)	121 19,5 (7,93)
Visite 7	106 42,4 (12,46)	58 18,0 (5,68)	111 45,5 (15,86)	52 18,6 (6,18)	217 44,0 (14,35)	110 18,3 (5,90)
Visite 8	115 45,5 (14,62)	62 18,2 (6,14)	118 48,2 (16,72)	58 18,8 (5,99)	233 46,9 (15,74)	120 18,5 (6,05)
Visite 9	113 57,8 (18,11)	61 17,8 (6,62)	117 58,8 (21,90)	60 19,0 (6,84)	230 58,3 (20,09)	121 18,4 (6,73)
Visite 10	114 65,0 (23,59)	62 17,7 (6,59)	117 65,8 (21,56)	60 19,4 (6,88)	231 65,4 (22,54)	122 18,5 (6,76)
Visite 11	108 66,4 (22,68)	57 17,9 (6,63)	109 67,1 (22,21)	57 19,6 (7,43)	217 66,7 (22,39)	114 18,7 (7,06)
Visite 12	112 68,5 (24,84)	58 18,1 (7,04)	117 67,3 (22,76)	59 19,4 (6,68)	229 67,9 (23,76)	117 18,8 (6,86)
Visite 13/ET	115 67,8 (23,86)	61 17,4 (6,32)	117 69,2 (22,59)	57 20,0 (6,92)	232 68,5 (23,19)	118 18,6 (6,72)
EAP	115 66,8 (22,48)	62 17,7 (6,27)	119 67,3 (20,90)	60 19,5 (6,54)	234 67,1 (21,65)	122 18,6 (6,44)

a: Anzahl Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert,
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s10 (3)

In Tabelle 4-36 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum der Patienten der PP-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

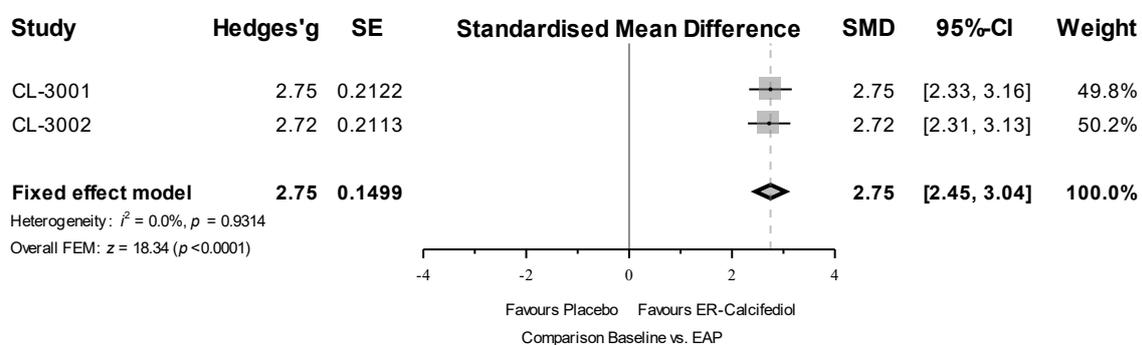
Studien	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP LS-MW ^c (SE)	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu EAP								
CL-3001								
CTAP101	115	115	19,8 (5,13)	115	66,8 (22,48)	47,0 (1,67)	48,56 [42,98; 54,15] < 0,0001	2,70 [2,28; 3,12]
Placebo	62	62	19,3 (5,67)	62	17,7 (6,27)	-1,6 (2,28)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	19,6 (5,55)	119	67,3 (20,90)	47,7 (1,54)	47,47 [42,21; 52,72] < 0,0001	2,82 [2,39; 3,24]
Placebo	60	60	19,3 (5,63)	60	19,5 (6,54)	0,2 (2,17)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert= 0,7029; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	234	19,7 (5,34)	234	67,1 (21,65)	47,3 (1,13)	48,02 [44,20; 51,83] < 0,0001	2,77 [2,47; 3,07]
Placebo	122	122	19,3 (5,63)	122	18,6 (6,44)	-0,7 (1,57)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-39) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-37) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.



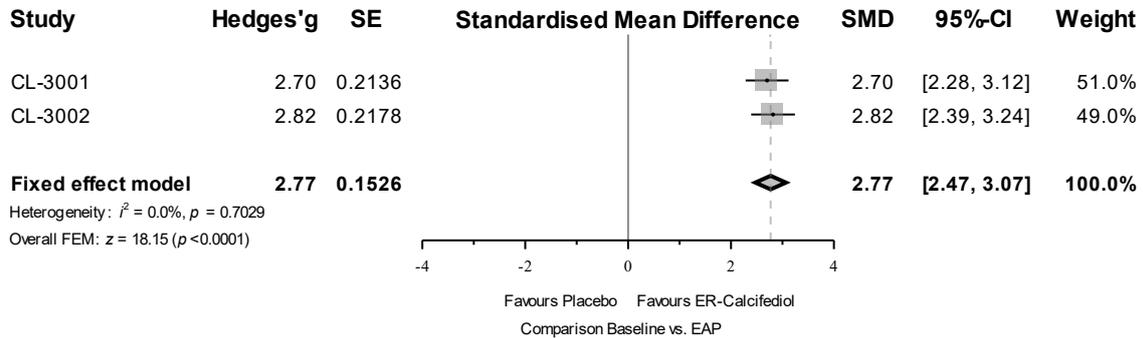
Quelle: F12.3.2.1 (3)

Abbildung 4-9: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,9314$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von CTAP101 gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien CL-3001 und CL-3002 bezüglich des Endpunktes „Absoluten Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline konnte auch bei der Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienresultate (Tabelle 4-37). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 47,95 [44,16; 51,73]; $p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse



Quelle: F12.3.2.1s10 (3)

Abbildung 4-10: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,7029$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-10) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-9).

4.3.1.3.2.2 Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum zu EAP					
CL-3001					
CTAP101	141	113 (80,1)	141,25 [32,63; 611,38] < 0,0001	28,85 [7,34; 113,42] < 0,0001	0,77 [0,70; 0,85] < 0,0001
Placebo	72	2 (2,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	120 (83,3)	67,00 [24,43; 183,74] < 0,0001	12,00 [5,14; 28,04] < 0,0001	0,76 [0,68; 0,85] < 0,0001
Placebo	72	5 (6,9)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2858; I ² = 12,2 %		
CTAP101	285	233 (81,8)	87,70 [38,75; 198,48] < 0,0001	16,82 [8,15; 34,71] < 0,0001	0,77 [0,71; 0,83] < 0,0001
Placebo	144	7 (4,9)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellenhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1 (3)</p>					

In der Studie CL-3001 zeigten bis zum Zeitpunkt EAP 80,1 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 2,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm einen 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 28,85 [7,34; 113,42]; p < 0,0001).

In der Studie CL-3002 zeigten bis zum Zeitpunkt EAP 83,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 6,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm einen 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 12,00 [5,14; 28,04]; p < 0,0001).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu EAP keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

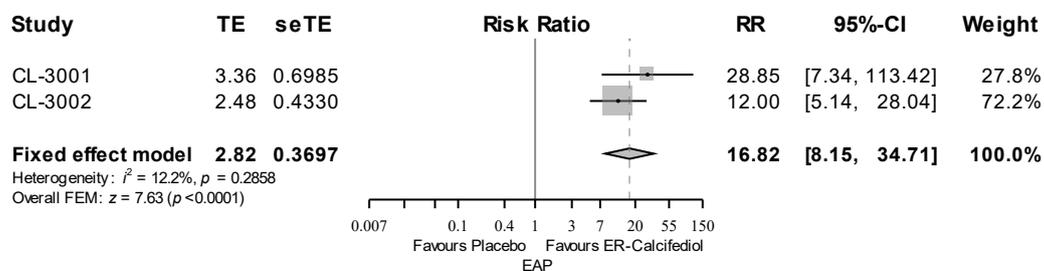
Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu EAP					
CL-3001					
CTAP101	115	110 (95,7)	660,00 [124,28; 3505,05] < 0,0001	29,65 [7,58; 115,98] < 0,0001	0,92 [0,87; 0,98] < 0,0001
Placebo	62	2 (3,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	116 (97,5)	425,33 [98,10; 1844,11] < 0,0001	11,70 [5,05; 27,09] < 0,0001	0,89 [0,82; 0,97] < 0,0001
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2550; $I^2 = 22,8$ %		
CTAP101	234	226 (96,6)	464,11 [164,22; 1311,65] < 0,0001	16,83 [8,20; 34,57] < 0,0001	0,91 [0,86; 0,96] < 0,0001
Placebo	122	7 (5,7)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population. b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I^2 werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-41) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-40) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.



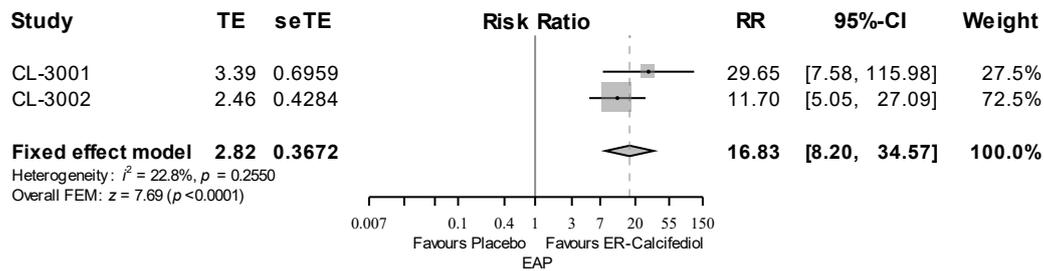
Quelle: F12.3.1.1. (3)

Abbildung 4-11: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegels ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,2858$; $I^2 = 12,2\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von CTAP101 gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien CL-3001 und CL-3002 bezüglich des Endpunktes „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegels ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP konnte auch bei der Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-40). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 16,82 [8,15; 34,71]; $p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalyse



Quelle: F12.3.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-12: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,2550$; $I^2 = 22,8\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-12) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-11).

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

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

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
CL-3001	Nicht zutreffend. ^a
CL-3002	Nicht zutreffend. ^a
a: Die <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht untersucht Quelle: (71, 72)	

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CL-3001	Nicht zutreffend. ^a					
CL-3002	Nicht zutreffend. ^a					
a: Die <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht untersucht Quelle: (71, 72)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
CL-3001	Nicht zutreffend. ^a
CL-3002	Nicht zutreffend. ^a
a: Die <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> war in den Studien CL-3001 und CL-3002 nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht untersucht Quelle: (71, 72)	

Nicht zutreffend.

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.

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

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

4.3.1.3.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.4.1 Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter– RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter

Studie	Operationalisierung
CL-3001/ CL-3002	<p>Erhebung</p> <p>Die Messung des Kalzium-, Phosphat-, FGF-23-Spiegels sowie die Bestimmung der eGFR und der Albuminausscheidung im Urin erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor.</p> <p>Die Messung der Kalzium- und FGF-23-Spiegel sowie die Bestimmung der eGFR und der Albuminausscheidung im Urin der Studienteilnehmer erfolgte zu Baseline, Visite 8 und Visite 13/ET. Der Phosphat-Spiegel der Studienteilnehmer wurde bei jeder Visite über die gesamte Studiendauer ausgewertet.</p> <p>Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „Veränderungen der Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter“ sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002 werden einzeln und zusammengefasst als Meta-Analyse dargestellt. Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT- und der PP-Population (Sensitivitätsanalyse). Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien erfüllten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Die Ergebnisse der kontinuierlichen werden zum Zeitpunkt Visite 13/ET für die Laborparameter Kalzium und FGF-23 und zum Zeitpunkt EAP^a für den Laborparameter Phosphat im nachfolgenden Abschnitt präsentiert. Die Ergebnisse der kontinuierlichen und binären für den Laborparameter Phosphat zum Zeitpunkt Visite 13/ET sind im Anhang 4-G dargestellt (Sensitivitätsanalyse). Bei binären Analysen werden Ereignisse über den gesamten Studienverlauf (Baseline bis Visite 13/ET) erfasst. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter <p><u>Kalzium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der verschiedenen Messzeitpunkte der Patienten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)“ eingegangen sind Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie <p><u>Phosphat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der verschiedenen Messzeitpunkte der Patienten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)“ eingegangen sind Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie

Studie	Operationalisierung
	<p><u>FGF-23</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der verschiedenen Messzeitpunkte der Patienten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml)“ eingegangen sind • Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum <p><u>Nierenfunktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der verschiedenen Messzeitpunkte der Patienten, die in die Analyse des Endpunktes „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) bzw. Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ eingegangen sind • Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) • Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin <p>Statistische Maße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studien der ITT- bzw. PP-Population (N) • Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (n) <p><u>Kontinuierliche Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MW (SD) zu Baseline sowie zu EAP (Auswertung zu Visite 13/ETb (Anhang 4-G) • LS-MW (SE), LS-MW-Differenz (95 %-KI) sowie Hedges`g (95 %-KI) <p><u>Binäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI
	<p>b: Der Zeitpunkt EAP war <i>a priori</i> in den Studienunterlagen als Auswertungszeitpunkt definiert. Da die messbaren Konzentrationen der sHPT-assoziierten Laborparameter, vor allem das PTH, kleineren täglichen Schwankungen unterliegen, wurde durch die Generierung eines MW über einen Zeitraum von sechs Wochen eine größere Ergebnissicherheit erzielt.</p> <p>b: Die Messung der Kalzium- und FGF-23-Spiegel sowie die Bestimmung der eGFR und der Albuminausscheidung im Urin der Studienteilnehmer erfolgte zu Baseline, Visite 8 und Visite 13/ET. Diese Ergebnisse sind im Hauptteil des Dossiers dargestellt (Abschnitte 4.3.1.3.4.1.1, 4.3.1.3.4.1.3 und 4.3.1.3.4.1.4). Der Phosphat-Spiegel der Studienteilnehmer wurde bei jeder Visite über die gesamte Studiendauer ausgewertet, sodass die Auswertung zum Zeitpunkt EAP im Hauptteil und zu Visite 13/ET als Sensitivitätsanalyse im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (71, 72)</p>

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CL-3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL-3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (71, 72)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien CL-3001 und CL3002 wurde das Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auch für die Endpunkte zu den sicherheits-relevanten sHPT-assoziierte Parameter im Serum als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien CL-3001 und CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der gemessenen sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter Kalzium, Phosphat, FGF-23, der eGFR und Albumin im Urin, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Die UE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Somit war das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse wurden nach den präspezifizierten Vorgaben des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans ausgewertet und transparent im Studienbericht dargestellt. Somit kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es liegen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.4.1.1 Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum

Tabelle 4-47: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N = 141	Placebo N = 72	CTAP101 N = 144	Placebo N = 72	CTAP101 N = 285	Placebo N = 144
Baseline	141 9,2 (0,29)	72 9,2 (0,28)	144 9,2 (0,35)	72 9,3 (0,28)	285 9,2 (0,32)	144 9,2 (0,28)
Visite 8	126 9,3 (0,63)	68 9,3 (0,44)	128 9,4 (0,48)	63 9,3 (0,50)	254 9,4 (0,56)	131 9,3 (0,47)
Visite 13/ET	131 9,5 (0,50)	68 9,3 (0,32)	132 9,5 (0,40)	62 9,4 (0,54)	263 9,5 (0,45)	130 9,3 (0,44)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1 (3)

In Tabelle 4-47 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum der Patienten der ITT-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	141	9,2 (0,29)	131	9,5 (0,50)	0,3 (0,03)	0,18 [0,06; 0,30] 0,0025	0,48 [0,18; 0,78]
Placebo	72	72	9,2 (0,28)	68	9,3 (0,32)	0,1 (0,05)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	9,2 (0,35)	132	9,5 (0,40)	0,3 (0,03)	0,18 [0,07; 0,29] 0,0011	0,51 [0,20; 0,81]
Placebo	72	72	9,3 (0,28)	62	9,4 (0,54)	0,1 (0,05)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert= 0,8962; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	285	9,2 (0,32)	263	9,5 (0,45)	0,3 (0,02)	0,18 [0,10; 0,26] < 0,0001	0,49 [0,28; 0,71]
Placebo	144	144	9,2 (0,28)	130	9,3 (0,44)	0,1 (0,03)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,3 (0,03)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,1 (0,05)) ein minimaler Anstieg des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,18 [0,06; 0,30]; $p = 0,0025$), aber nicht klinisch relevant.

Auch in der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,3 (0,03)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,1 (0,05)) ein minimaler Anstieg des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,18 [0,07; 0,29]; $p = 0,0011$), aber nicht klinisch relevant.

Der p -Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie					
CL-3001					
CTAP101	141	4 (2,8)	4,20 [0,22; 80,63] 0,3010	4,11 [0,22; 76,75] 0,3435	0,02 [-0,01; 0,05] 0,2073
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	2 (1,4)	2,03 [0,09; 45,56] 0,6495	2,01 [0,09; 44,09] 0,6566	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6116
Placebo	72	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,7420; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	6 (2,1)	6,19 [0,34; 111,66] 0,1582	6,08 [0,34; 108,17] 0,2188	0,02 [-0,00; 0,04] 0,0728
Placebo	144	0 (0,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.19.1.2 (3)</p>					

In der Studie CL-3001 traten im Studienverlauf bei 2,8 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und kein Patient im Placebo-Behandlungsarm eine Hyperkalzämie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

In der Studie CL-3002 traten im Studienverlauf bei 1,4 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und kein Patient im Placebo-Behandlungsarm eine Hyperkalzämie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt Hyperkalzämie keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie					
CL-3001					
CTAP101	141	3 (2,1)	1,54 [0,16; 15,11] 0,7071	1,53 [0,16; 14,47] 0,7097	0,01 [-0,03; 0,04] 0,6878
Placebo	72	1 (1,4)			
CL-3002					
CTAP101	144	4 (2,8)	2,03 [0,22; 18,49] 0,5222	2,00 [0,23; 17,57] 0,5318	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4749
Placebo	72	1 (1,4)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8672; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	7 (2,5)	1,79 [0,37; 8,72] 0,4664	1,77 [0,37; 8,40] 0,4735	0,01 [-0,02; 0,04] 0,4253
Placebo	144	2 (1,4)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.15.1.3 (3)</p>					

In der Studie CL-3001 traten im Studienverlauf bei 2,1 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 1,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Hyperkalzurie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

In der Studie CL-3002 traten im Studienverlauf bei 2,8 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 1,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Hyperkalzurie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-51: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse den Endpunkt „Absolute Veränderung Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) eingegangen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n MW (SD)					
	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 60	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Baseline	115 9,2 (0,27)	62 9,2 (0,27)	119 9,2 (0,32)	60 9,3 (0,27)	234 9,2 (0,30)	122 9,2 (0,27)
Visite 8	114 9,3 (0,48)	62 9,3 (0,45)	117 9,4 (0,39)	58 9,3 (0,51)	231 9,4 (0,44)	120 9,3 (0,48)
Visite 13/ET	115 9,5 (0,40)	61 9,3 (0,33)	117 9,5 (0,38)	57 9,4 (0,55)	232 9,5 (0,39)	118 9,3 (0,45)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.s10 (3)

In Tabelle 4-51 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum der Patienten der PP-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	115	9,2 (0,27)	115	9,5 (0,40)	0,3 (0,03)	0,15 [0,05; 0,26] 0,0050	0,48 [0,17; 0,80]
Placebo	62	62	9,2 (0,27)	61	9,3 (0,33)	0,1 (0,04)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	9,2 (0,32)	117	9,5 (0,38)	0,3 (0,03)	0,20 [0,08; 0,31] 0,0009	0,54 [0,22; 0,86]
Placebo	60	60	9,3 (0,27)	57	9,4 (0,55)	0,1 (0,05)		
Meta-Analyse						Heterogenität^d: p-Wert= 0,7973; I² = 0,0 %		
CTAP101	234	234	9,2 (0,30)	232	9,5 (0,39)	0,3 (0,02)	0,17 [0,10; 0,25] < 0,0001	0,52 [0,29; 0,74]
Placebo	122	122	9,2 (0,27)	118	9,3 (0,45)	0,1 (0,03)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-52) und ITT-Population (Tabelle 4-48) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ sind gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie					
CL-3001					
CTAP101	115	2 (1,7)	2,19 [0,10; 49,43] 0,6121	2,17 [0,10; 47,47] 0,6216	0,01 [-0,02; 0,04] 0,5716
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse			Heterogenität: p-Wert = 0,5661; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	2 (0,9)	2,10 [0,09; 47,01] 0,6313	2,09 [0,10; 46,08], 0,6394	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5919
Placebo	122	0 (0,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.19.1.2.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-53) und ITT-Population (Tabelle 4-49) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ sind gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

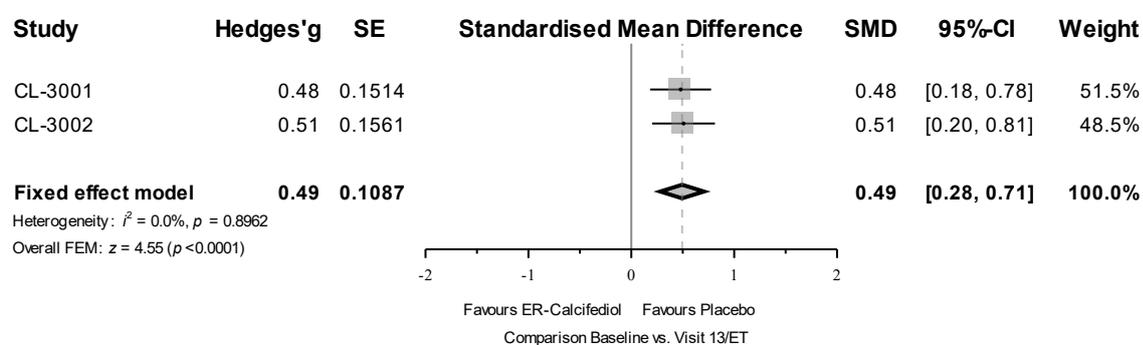
Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie					
CL-3001					
CTAP101	115	1 (0,9)	0,54 [0,03; 8,70] 0,6553	0,54 [0,03; 8,47] 0,6602	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6828
Placebo	62	1 (1,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	3 (2,5)	1,53 [0,16; 14,99] 0,7151	1,51 [0,16; 14,23] 0,7175	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6965
Placebo	60	1 (1,7)			
Meta-Analyse			Heterogenität: p-Wert = 0,5691; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	4 (1,7)	1,04 [0,19; 5,78] 0,9611	1,04 [0,19; 5,61] 0,9611	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9609
Placebo	122	2 (1,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.15.1.3.s10 (3)</p>					

Für die Studie CL-3002 und für die Meta-Analyse sind die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-54) und ITT-Population (Tabelle 4-50) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ gleichgerichtet. Für die Studie CL-3001 sind die Ergebnisse der PP-Population und ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ nicht für die gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

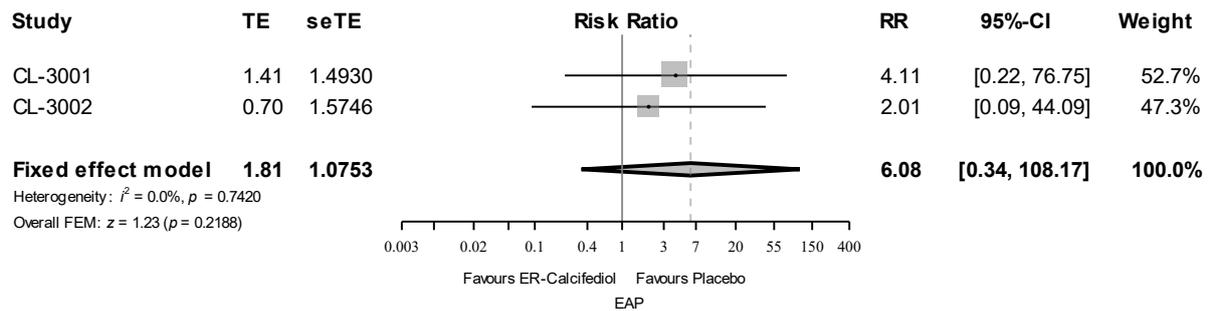


Quelle: F12.4.12.1.1 (3)

Abbildung 4-13: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,8962$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (Tabelle 4-48).

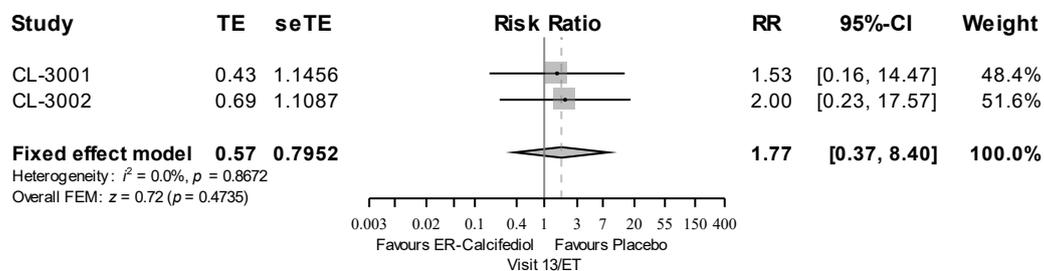


Quelle: F12.4.19.1.2 (3)

Abbildung 4-14: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ ($p = 0,7420$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-49).



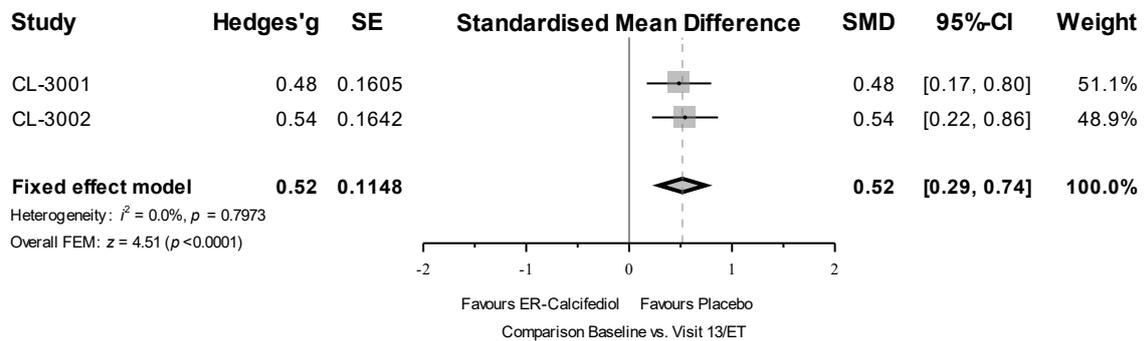
Quelle: F12.4.15.1.3 (3)

Abbildung 4-15: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ ($p = 0,8672$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-50).

Sensitivitätsanalyse

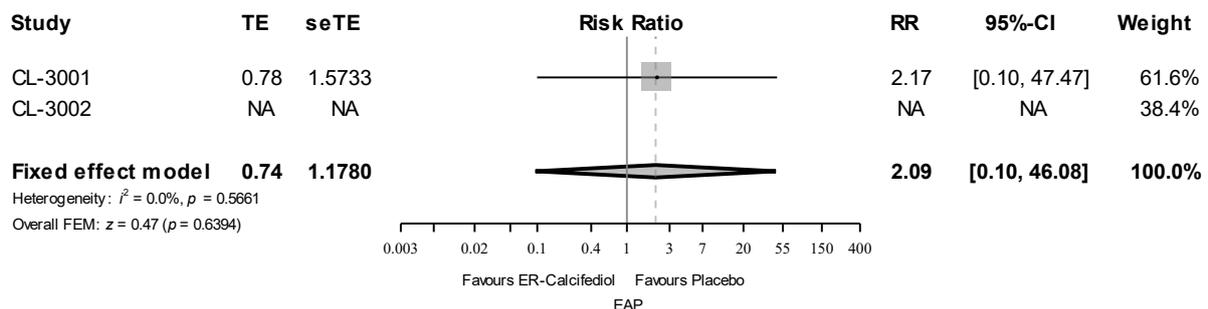


Quelle: F12.4.12.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-16: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,7973$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-16) und ITT-Population (Abbildung 4-13) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (Tabelle 4-52).

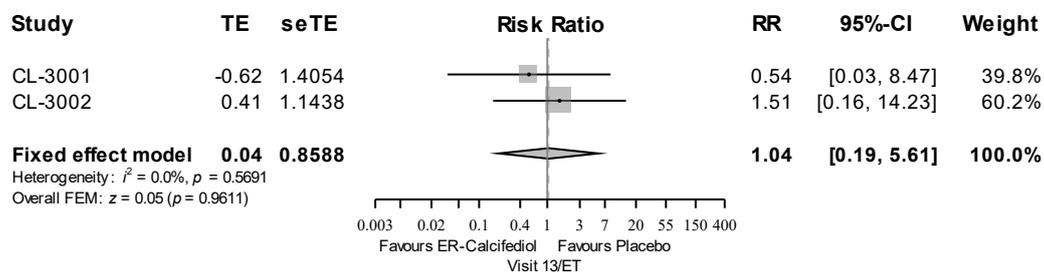


Quelle: F12.4.19.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-17: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,5661$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-17) und ITT-Population (Abbildung 4-14) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-53).



Quelle: F12.4.15.1.3.s10 (3)

Abbildung 4-18: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,5691$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-18) und der ITT-Population (Abbildung 4-15) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-54).

4.3.1.3.4.1.2 Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum

Tabelle 4-55: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b					
	MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Baseline	141 3,7 (0,55)	72 3,8 (0,59)	144 3,8 (0,56)	72 3,7 (0,47)	285 3,7 (0,55)	144 3,8 (0,53)
Visite 5	137 3,9 (0,69)	68 3,8 (0,67)	139 3,9 (0,64)	71 3,8 (0,72)	276 3,9 (0,66)	139 3,8 (0,69)
Visite 6	134 3,8 (0,60)	68 3,9 (0,70)	132 4,0 (0,68)	69 3,9 (0,78)	266 3,9 (0,65)	137 3,9 (0,74)
Visite 7	123 3,9 (0,63)	64 3,9 (0,69)	122 3,9 (0,65)	60 3,8 (0,56)	245 3,9 (0,64)	124 3,9 (0,63)
Visite 8	126 3,9 (0,71)	68 3,8 (0,76)	128 3,9 (0,73)	64 3,8 (0,66)	254 3,9 (0,72)	132 3,8 (0,71)
Visite 9	123 3,9 (0,65)	63 3,9 (0,90)	126 4,0 (0,68)	63 3,8 (0,69)	249 3,9 (0,67)	126 3,8 (0,81)
Visite 10	116 3,8 (0,67)	64 3,8 (0,68)	125 4,0 (0,77)	59 3,8 (0,59)	241 3,9 (0,73)	123 3,8 (0,64)
Visite 11	111 3,9 (0,75)	59 4,0 (0,74)	112 4,0 (0,79)	57 3,7 (0,56)	223 4,0 (0,77)	116 3,9 (0,66)
Visite 12	113 3,9 (0,70)	62 4,0 (0,72)	119 4,0 (0,81)	59 3,8 (0,71)	232 3,9 (0,76)	121 3,9 (0,72)
Visite 13/ET	131 3,9 (0,70)	68 3,9 (0,66)	132 4,0 (0,74)	62 3,7 (0,71)	263 4,0 (0,72)	130 3,8 (0,69)
EAP	132 3,9 (0,62)	69 3,9 (0,58)	136 4,0 (0,68)	65 3,8 (0,53)	267 3,9 (0,66)	134 3,8 (0,56)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1 (3)

In Tabelle 4-55 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum der Patienten der ITT-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum zu EAP								
CL-3001								
CTAP101	141	141	3,7 (0,55)	131	3,9 (0,62)	0,2 (0,04)	0,04 [-0,08; 0,17] 0,4892	0,16 [-0,13; 0,45]
Placebo	72	72	3,8 (0,59)	69	3,9 (0,58)	0,1 (0,05)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	3,8 (0,56)	136	4,0 (0,68)	0,2 (0,04)	0,17 [0,02; 0,31] 0,0266	0,28 [-0,02; 0,57]
Placebo	72	72	3,7 (0,47)	65	3,8 (0,53)	0,1 (0,06)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert= 0,5767; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	285	3,7 (0,55)	267	3,9 (0,66)	0,2 (0,03)	0,10 [0,01; 0,20] 0,0321	0,22 [0,01; 0,43]
Placebo	144	144	3,8 (0,53)	134	3,8 (0,56)	0,1 (0,04)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis EAP bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,2 (0,04)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,1 (0,05)) ein minimaler Anstieg des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Auch in der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis EAP bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,2 (0,04)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,1 (0,06)) ein minimaler Anstieg des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,17 [0,02; 0,31]; $p = 0,0266$), aber nicht klinisch relevant.

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu EAP keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie					
CL-3001					
CTAP101	141	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	4 (2,8)	2,03 [0,22; 18,49]	2,00 [0,23; 17,57]	0,01 [-0,02; 0,05]
Placebo	72	1 (1,4)	0,5222	0,5318	0,4749
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5507; $I^2 = 0,0$ %		
CTAP101	285	4 (1,4)	2,04 [0,23; 18,38]	2,02 [0,23; 17,92]	0,01 [-0,01; 0,03]
Placebo	144	1 (0,7)	0,5182	0,5274	0,4703
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I^2 werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.19.1.1 (3)</p>					

In der Studie CL-3001 traten keine Hyperphosphatämien bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und Placebo-Behandlungsarm im Studienverlauf auf.

In der Studie CL-3002 traten bei 2,8 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 1,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm im Studienverlauf eine Hyperphosphatämie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-58: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b					
	MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 115	Placebo N ^a = 62	CTAP101 N ^a = 119	Placebo N ^a = 60	CTAP101 N ^a = 234	Placebo N ^a = 122
Baseline	115 3,7 (0,54)	62 3,8 (0,59)	119 3,8 (0,57)	60 3,6 (0,44)	234 3,8 (0,56)	122 3,7 (0,53)
Visite 5	115 3,8 (0,69)	60 3,8 (0,69)	119 3,9 (0,62)	60 3,8 (0,68)	234 3,8 (0,65)	120 3,8 (0,68)
Visite 6	114 3,8 (0,59)	62 3,9 (0,69)	119 4,0 (0,68)	60 3,8 (0,78)	233 3,9 (0,64)	122 3,9 (0,73)
Visite 7	106 3,9 (0,64)	58 3,9 (0,68)	111 3,9 (0,63)	52 3,8 (0,56)	217 3,9 (0,64)	110 3,8 (0,63)
Visite 8	114 3,8 (0,69)	62 3,8 (0,77)	117 3,9 (0,73)	59 3,8 (0,66)	231 3,9 (0,71)	121 3,8 (0,72)
Visite 9	114 3,9 (0,65)	60 3,9 (0,90)	118 4,0 (0,68)	60 3,7 (0,70)	232 3,9 (0,67)	120 3,8 (0,81)
Visite 10	113 3,8 (0,68)	62 3,8 (0,68)	118 4,0 (0,77)	58 3,8 (0,59)	231 3,9 (0,73)	120 3,8 (0,64)
Visite 11	109 3,9 (0,76)	57 3,9 (0,71)	107 4,0 (0,80)	56 3,7 (0,56)	216 4,0 (0,78)	113 3,8 (0,64)
Visite 12	111 3,9 (0,70)	60 4,0 (0,72)	114 4,0 (0,82)	59 3,8 (0,71)	225 4,0 (0,76)	119 3,9 (0,72)
Visite 13/ET	115 3,9 (0,71)	61 3,9 (0,65)	117 4,0 (0,73)	57 3,7 (0,72)	232 4,0 (0,72)	118 3,8 (0,69)
EAP	115 3,9 (0,62)	62 3,9 (0,57)	119 4,0 (0,67)	60 3,7 (0,53)	234 3,9 (0,65)	122 3,8 (0,56)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1.s10 (3)

In Tabelle 4-58 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum der Patienten der PP-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP LS-MW ^c (SE)	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum zu EAP								
CL-3001								
CTAP101	115	115	3,7 (0,54)	115	3,9 (0,62)	0,1 (0,04)	0,01 [-0,11; 0,14] 0,8354	0,07 [-0,24; 0,38]
Placebo	62	62	3,8 (0,59)	62	3,9 (0,57)	0,1 (0,05)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	3,8 (0,57)	119	4,0 (0,67)	0,3 (0,04)	0,16 [0,01; 0,31] 0,0338	0,26 [-0,05; 0,57]
Placebo	60	60	3,6 (0,44)	60	3,7 (0,53)	0,1 (0,06)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert= 0,3862; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	234	3,8 (0,56)	234	3,9 (0,65)	0,2 (0,03)	0,09 [-0,01; 0,18] 0,0814	0,17 [-0,05; 0,39]
Placebo	122	122	3,7 (0,53)	122	3,8 (0,56)	0,1 (0,04)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-59) und ITT-Population (Tabelle 4-56) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ sind gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

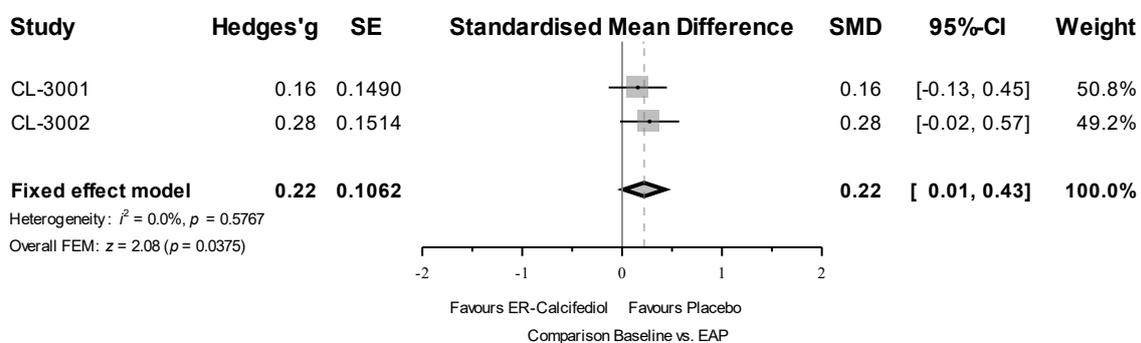
Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie					
CL-3001					
CTAP101	115	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	4 (3,4)	2,05 [0,22; 18,78] 0,5160	2,02 [0,23; 17,65] 0,5262	0,02 [-0,03; 0,06] 0,4683
Placebo	60	1 (1,7)			
Meta-Analyse			Heterogenität: p-Wert = 0,5640; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	4 (1,7)	2,10 [0,23; 19,04] 0,4984	2,09 [0,24; 18,46] 0,5088	0,01 [-0,01; 0,03] 0,4495
Placebo	122	1 (0,8)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.19.1.1.s10 (3)					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-60) und der ITT-Population (Tabelle 4-57) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ sind gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

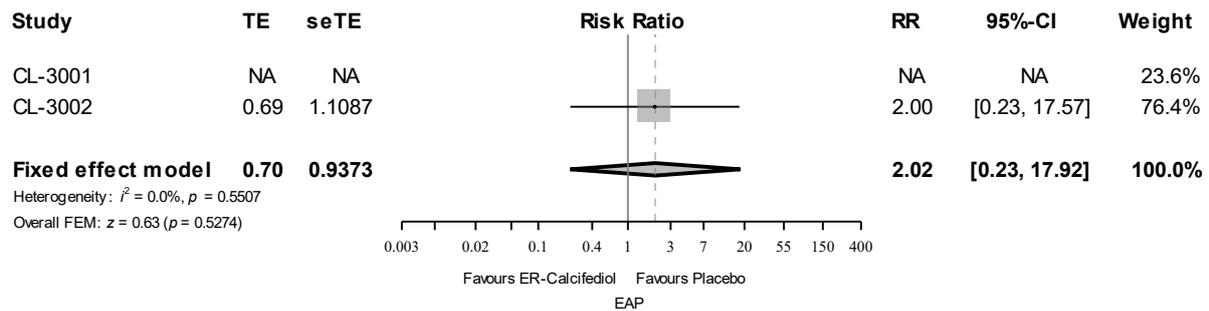


Quelle: F12.4.14.1. (3)

Abbildung 4-19: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,5767$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (Tabelle 4-56).



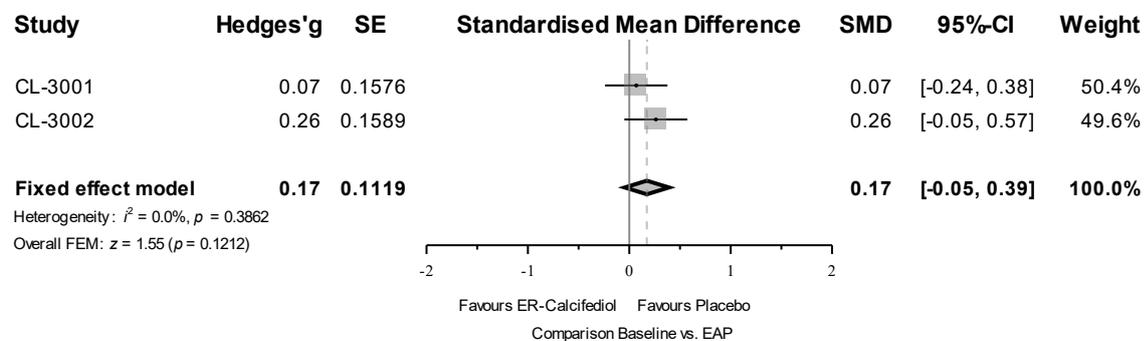
Quelle: F12.4.19.1.1 (3)

Abbildung 4-20: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ ($p = 0,5607$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-57).

Sensitivitätsanalyse

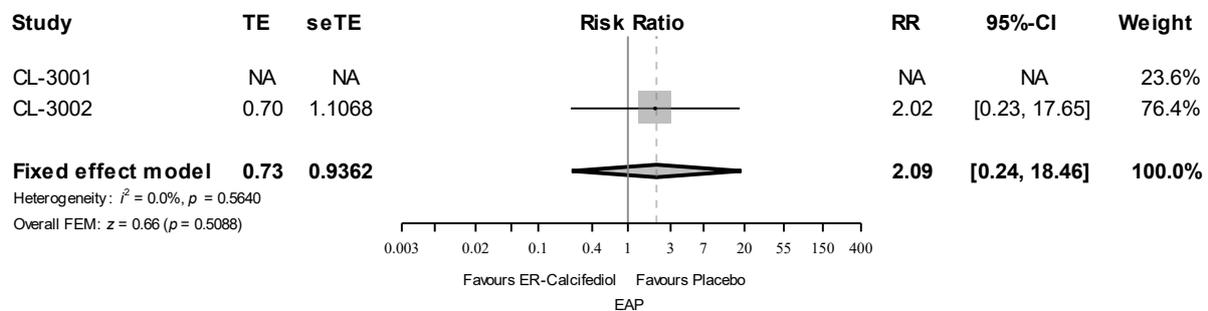


Quelle: F12.4.14.1.s10 (3)

Abbildung 4-21: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt EAP ($p = 0,3862$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-21) und ITT-Population (Abbildung 4-19) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ sind nicht gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die PP-Population ist im Gegensatz zu den Ergebnissen der ITT-Population nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-59).



Quelle: F12.4.14.1.s10 (3)

Abbildung 4-22: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie“ ($p = 0,5640$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-22) und ITT-Population (Abbildung 4-20) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-60).

4.3.1.3.4.1.3 Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum

Tabelle 4-61: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse den Endpunkt „Absolute Veränderung FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Baseline	97 47,2 (50,89)	41 44,8 (35,09)	84 34,9 (24,71)	47 35,7 (29,87)	181 41,5 (41,24)	88 39,9 (32,53)
Visite 8	81 47,3 (59,55)	30 50,8 (40,94)	70 34,2 (31,32)	35 34,0 (23,84)	151 41,2 (48,84)	65 41,8 (33,65)
Visite 13/ET	77 51,3 (49,48)	26 54,1 (58,67)	75 60,5 (68,33)	28 62,1 (55,99)	152 55,8 (59,51)	54 58,3 (56,90)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.5.1.1.1 (3)

In Tabelle 4-61 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des FGF-23-Spiegels im Serum der Patienten der ITT-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	97	47,2 (50,89)	77	51,3 (49,48)	7,0 (6,43)	0,31 [-24,87; 25,49] 0,9804	0,09 [-0,37; 0,55]
Placebo	72	41	44,8 (35,09)	26	54,1 (58,67)	6,7 (10,91)		
CL-3002								
CTAP101	144	84	34,9 (24,71)	75	60,5 (68,33)	31,0 (9,81)	8,24 [-27,13; 43,62] 0,6439	0,17 [-0,30; 0,65]
Placebo	72	47	35,7 (29,87)	28	62,1 (55,99)	22,8 (14,75)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert= 0,8015; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	181	41,5 (41,24)	152	55,8 (59,51)	18,7 (5,67)	4,07 [-16,99; 25,13] 0,7031	0,11 [-0,22; 0,44]
Placebo	144	88	39,9 (32,53)	54	58,3 (56,90)	14,6 (9,02)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.5.1.1.1 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET sowohl bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 7,0 (6,43)) als auch bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 6,7 (10,91)) ein minimaler Anstieg des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Auch in der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 31,0 (9,81)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 22,8 (14,75)) ein geringer Anstieg des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (mg/l) im Serum“ zu Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-63: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n MW (SD)					
	CTAP101 N = 115	Placebo N = 62	CTAP101 N = 119	Placebo N = 60	CTAP101 N = 234	Placebo N = 122
Baseline	80 47,3 (53,61)	35 42,9 (35,42)	69 34,4 (25,26)	39 34,1 (25,80)	149 41,4 (43,23)	74 38,3 (30,83)
Visite 8	72 41,8 (32,25)	26 46,8 (38,67)	62 33,6 (30,69)	33 33,8 (24,45)	134 38,0 (31,69)	59 39,5 (31,89)
Visite 13/ET	69 48,5 (47,27)	22 42,3 (31,42)	67 61,4 (70,77)	25 63,3 (58,33)	136 54,9 (60,14)	47 53,4 (48,35)

a: Anzahl Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.5.1.1.1.s10 (3)

In Tabelle 4-63 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum der Patienten der PP-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (mg/l) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

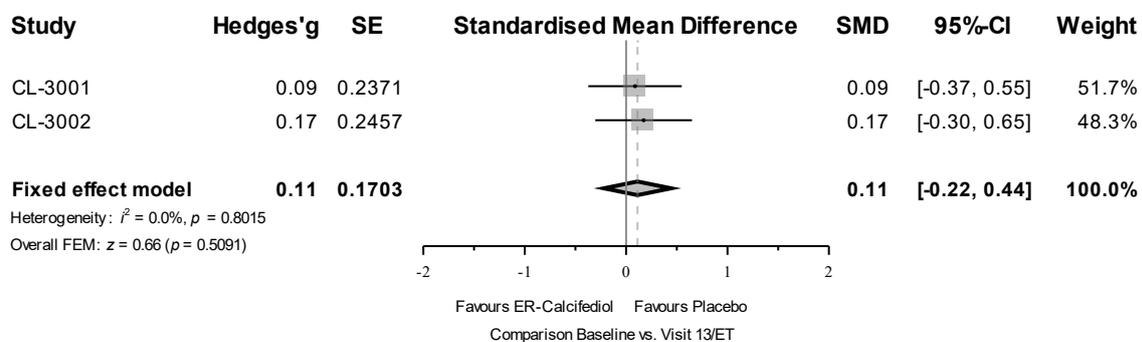
Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET LS-MW ^c (SE)	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	80	47,3 (53,61)	69	48,5 (47,27)	4,2 (5,81)	9,57 [-13,71; 32,85] 0,4158	0,18 [-0,32; 0,68]
Placebo	62	35	42,9 (35,42)	22	42,3 (31,42)	-5,4 (10,15)		
CL-3002								
CTAP101	119	69	34,4 (25,26)	67	61,4 (70,77)	34,5 (10,83)	6,69 [-32,52; 45,91] 0,7344	0,10 [-0,41; 0,61]
Placebo	60	39	34,1 (25,80)	25	63,3 (58,33)	27,8 (16,38)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^d : p-Wert= 0,8243; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	149	41,4 (43,23)	136	54,9 (60,14)	19,0 (5,86)	8,03 [-14,00; 30,05] 0,4726	0,11 [-0,25; 0,46]
Placebo	122	74	38,3 (30,83)	47	53,4 (48,35)	11,0 (9,48)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.5.1.1.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-64) und ITT-Population (Tabelle 4-62) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ sind gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.



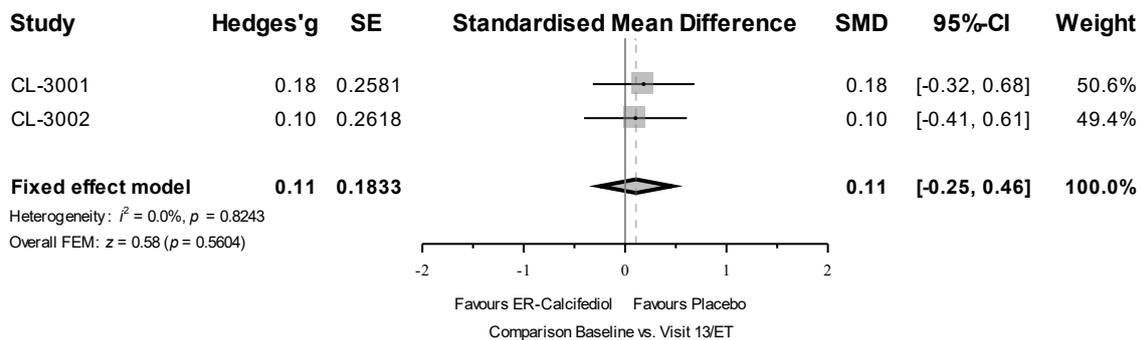
Quelle: F12.5.1.1.1 (3)

Abbildung 4-23: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,8015$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-62).

Sensitivitätsanalyse



Quelle: F12.5.1.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-24: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,8243$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-24) und ITT-Population (Abbildung 4-23) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-64).

4.3.1.3.4.1.4 Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) bzw. Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin

Tabelle 4-65: Häufigkeitsverteilung sowie MW(SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse die Endpunkte „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) bzw. Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)						
Baseline	141 30,3 (11,07)	72 32,3 (11,02)	143 31,0 (9,93)	72 31,8 (9,61)	284 30,6 (10,50)	144 32,0 (10,31)
Visite 8	125 30,1 (11,17)	68 31,5 (11,10)	128 30,7 (10,30)	64 31,8 (9,63)	253 30,4 (10,72)	132 31,6 (10,38)
Visite 13/ET	131 29,8 (11,84)	68 32,0 (11,34)	132 29,4 (11,51)	62 30,4 (10,57)	263 29,6 (11,66)	130 31,2 (10,97)
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin						
Baseline	116 0,6 (0,76)	62 0,7 (0,90)	110 0,8 (1,03)	55 0,9 (1,21)	226 0,7 (0,91)	117 0,8 (1,06)
Visite 8	103 0,6 (0,62)	55 0,7 (0,88)	95 0,7 (0,98)	46 0,7 (0,93)	198 0,7 (0,81)	101 0,7 (0,90)
Visite 13/ET	105 0,7 (1,10)	60 0,6 (0,87)	97 0,9 (1,32)	43 0,9 (1,63)	202 0,8 (1,21)	103 0,7 (1,25)
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.2, Tabelle 12.4.15.1.1 (3)						

In Tabelle 4-65 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) der absoluten Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) bzw. der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin der Patienten in der ITT-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	141	30,3 (11,07)	131	29,8 (11,84)	-0,5 (0,61)	-0,08 [-2,16; 2,00] 0,9404	0,04 [-0,25, 0,33]
Placebo	72	72	32,3 (11,02)	68	32,0 (11,34)	-0,4 (0,85)		
CL-3002								
CTAP101	144	143	31,0 (9,93)	132	29,4 (11,51)	-1,4 (0,52)	-0,18 [-2,01; 1,65] 0,8444	-0,03 [-0,33, 0,27]
Placebo	72	72	31,8 (9,61)	62	30,4 (10,57)	-1,2 (0,77)		
Meta-Analyse						Heterogenität^d: p-Wert = 0,7543; I² = 0,0 %		
CTAP101	285	284	30,6 (10,50)	263	29,6 (11,66)	-0,9 (0,41)	-0,09 [-1,48; 1,30] 0,8977	0,01 [-0,20, 0,22]
Placebo	144	144	32,0 (10,31)	130	31,2 (10,97)	-0,8 (0,58)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.2 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): -0,5 (0,61)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): -0,4 (0,85)) eine minimale Abnahme der eGFR gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Auch in der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): -1,4 (0,52)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): -1,2 (0,77)) eine minimale Abnahme der eGFR (ml/min/1,73 m²) beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	116	0,6 (0,76)	105	0,7 (1,10)	0,1 (0,07)	0,05 [-0,19; 0,28] 0,6905	0,06 [-0,26; 0,38]
Placebo	72	62	0,7 (0,90)	60	0,6 (0,87)	0,0 (0,10)		
CL-3002								
CTAP101	144	110	0,8 (1,03)	97	0,9 (1,32)	0,1 (0,10)	-0,03 [-0,39; 0,33] 0,8560	-0,03 [-0,40; 0,33]
Placebo	72	55	0,9 (1,21)	43	0,9 (1,63)	0,2 (0,15)		
Meta-Analyse						Heterogenität^d: p-Wert = 0,7047; I² = 0,0 %		
CTAP101	285	226	0,7 (0,91)	202	0,8 (1,21)	0,1 (0,06)	0,01 [-0,20; 0,21] 0,9441	0,02 [-0,22; 0,26]
Placebo	144	117	0,8 (1,06)	103	0,7 (1,25)	0,1 (0,09)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.15.1.1 (3)</p>								

In der Studie CL-3001 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,1 (0,07)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,0 (0,10)) eine minimale Abnahme der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Auch in der Studie CL-3002 konnte im Zeitraum Baseline bis Visite 13/ET bei Patienten im CTAP101-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,1 (0,10)) und bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm (LS-MW (SE): 0,2 (0,15)) eine minimale Abnahme der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-68: Häufigkeitsverteilung sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messezeitpunkten, die in die Analyse die Endpunkte „Absolute Veränderung der der eGFR (ml/min/1,73 m²) bzw. Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ eingegangen sind (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
	n ^b MW (SD)					
	CTAP101 N ^a = 115	Placebo N ^a = 62	CTAP101 N ^a = 119	Placebo N ^a = 60	CTAP101 N ^a = 234	Placebo N ^a = 122
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)						
Baseline	115 30,3 (10,99)	62 33,3 (11,05)	119 30,8 (9,46)	60 32,5 (9,25)	234 30,6 (10,22)	122 32,9 (10,17)
Visite 8	113 30,7 (11,10)	62 32,4 (11,01)	117 30,7 (10,08)	59 31,4 (9,92)	230 30,7 (10,57)	121 31,9 (10,46)
Visite 13/ET	115 30,0 (11,80)	61 32,9 (11,43)	117 29,1 (11,24)	57 30,9 (10,64)	232 29,6 (11,50)	118 31,9 (11,05)
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin						
Baseline	93 0,6 (0,79)	53 0,7 (0,96)	89 0,7 (0,96)	46 0,8 (1,22)	182 0,7 (0,87)	99 0,7 (1,08)
Visite 8	94 0,6 (0,62)	49 0,7 (0,85)	88 0,7 (1,00)	41 0,7 (0,87)	182 0,7 (0,83)	90 0,7 (0,85)
Visite 13/ET	93 0,7 (1,03)	54 0,7 (0,88)	86 0,8 (1,05)	39 0,6 (0,74)	179 0,8 (1,04)	93 0,6 (0,82)
a: Anzahl Patienten in der PP-Population.						
b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.2.s10, Tabelle 12.4.15.1.1.s10 (3)						

In Tabelle 4-68 sind Angaben zur Häufigkeitsverteilung sowie zu den MW (SD) absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) bzw. der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin der Patienten in der PP-Population, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Visiten) in die Analyse eingegangen sind, erfasst.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
	n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]	
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	115	30,3 (10,99)	115	30,0 (11,80)	-0,5 (0,67)	-0,13 [-2,40; 2,15] 0,9130	0,05 [-0,26; 0,36]
Placebo	62	62	33,3 (11,05)	61	32,9 (11,43)	-0,4 (0,93)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	30,8 (9,46)	117	29,1 (11,24)	-1,4 (0,56)	-0,13 [-2,07; 1,82] 0,8962	-0,02 [-0,34; 0,30]
Placebo	60	60	32,5 (9,25)	57	30,9 (10,64)	-1,2 (0,81)		
Meta-Analyse						Heterogenität^d: p-Wert = 0,7427; I² = 0,0 %		
CTAP101	234	234	30,6 (10,22)	232	29,6 (11,50)	-0,9 (0,44)	-0,10 [-1,60; 1,40] 0,9000	0,02 [-0,20; 0,24]
Placebo	122	122	32,9 (10,17)	118	31,9 (11,05)	-0,8 (0,62)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.2.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-69) und ITT-Population (Tabelle 4-66) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ sind gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	93	0,6 (0,79)	93	0,7 (1,03)	0,1 (0,07)	0,06 [-0,17; 0,28] 0,6123	0,09 [-0,25; 0,42]
Placebo	62	53	0,7 (0,96)	54	0,7 (0,88)	0,0 (0,09)		
CL-3002								
CTAP101	119	89	0,7 (0,96)	86	0,8 (1,05)	0,1 (0,08)	0,17 [-0,11; 0,44] 0,2292	0,20 [-0,19; 0,58]
Placebo	60	46	0,8 (1,22)	39	0,6 (0,74)	-0,1 (0,11)		
Meta-Analyse						Heterogenität: p-Wert = 0,6700; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	182	0,7 (0,87)	179	0,8 (1,04)	0,1 (0,05)	0,11 [-0,06; 0,28] 0,2162	0,14 [-0,11; 0,39]
Placebo	122	99	0,7 (1,08)	93	0,6 (0,82)	-0,0 (0,07)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.15.1.1.s10 (3)</p>								

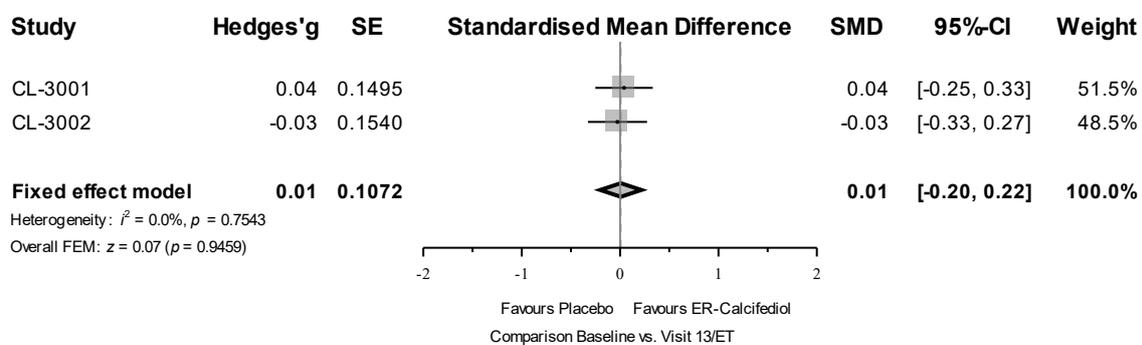
Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-70) und ITT-Population (Tabelle 4-67) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ sind überwiegend gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)

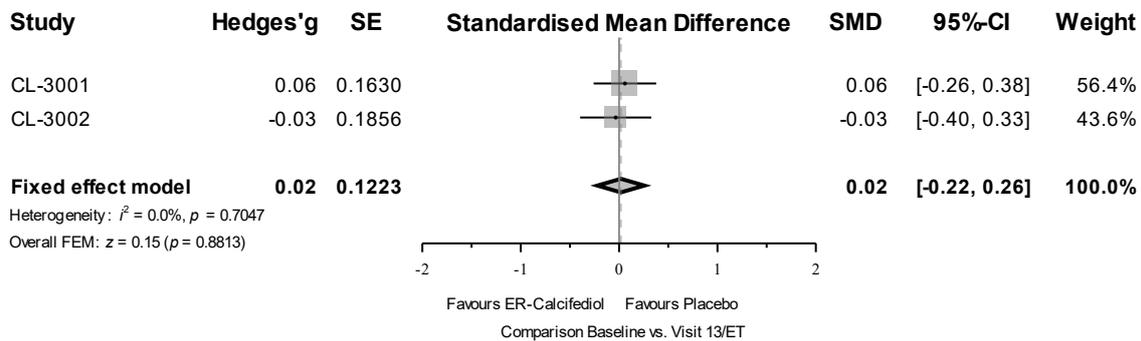


Quelle: F12.4.12.1.2 (3)

Abbildung 4-25: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,7543$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienresultate und die Ergebnisse der Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Serum“ sind vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-66).

Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin

Quelle: F12.4.15.1.1. (3)

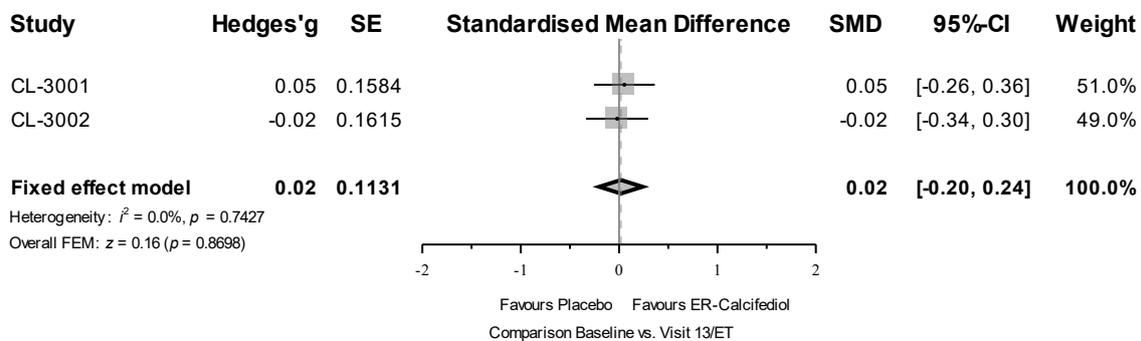
Abbildung 4-26: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,7047$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Serum“ sind vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-67).

Sensitivitätsanalyse

Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)

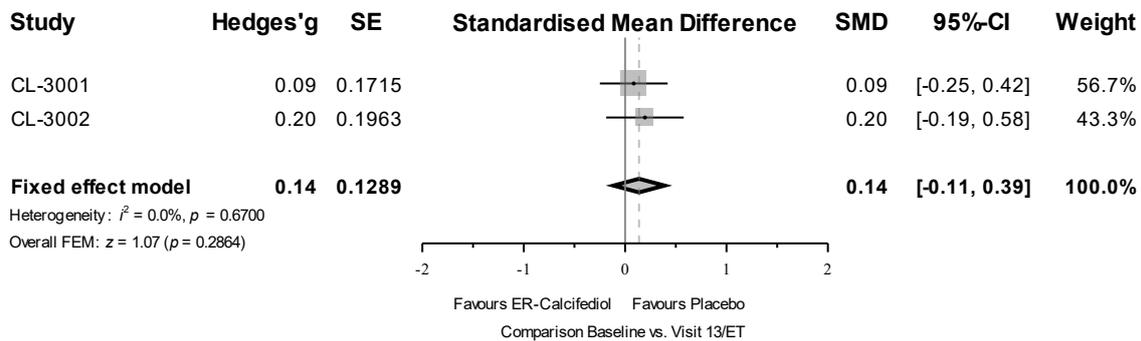


Quelle: F12.4.12.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-27: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,7427$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-27) und ITT-Population (Abbildung 4-25) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) im Serum“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-69).

Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin

Quelle: F12.4.15.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-28: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,6700$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-28) und der ITT-Population (Abbildung 4-26) für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-70).

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

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

4.3.1.3.4.2 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 4-71: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
CL-3001/ CL-3002	<p>Erhebung</p> <p>Das Auftreten von UE wurde über die gesamte Studiendauer von 26 Wochen und des <i>Follow-up</i> beobachtet und im eCRF erfasst. Gemäß Studienprotokoll wurden UE anhand des MedDRA Version 15.0 oder höher kodiert. Die UE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben.</p> <p>Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „UE“ sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse der Studien CL-3001 und CL-3002 werden einzeln und zusammengefasst als Meta-Analyse dargestellt. • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT- und der PP-Population (Sensitivitätsanalyse). • Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien erfüllten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE, die zum Studienabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten ○ UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) ○ UE von besonderem Interesse (akutes Nierenversagen, Herzerkrankung) ○ UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Detailanalysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten <p>Statistische Maße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI

Studie	Operationalisierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (71, 72)	

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CL-3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL-3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (71, 72)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien CL-3001 und CL3002 wurde das Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auch für die Endpunkte Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter im Serum sowie UE als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien CL-3001 und CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der gemessenen sHPT-assoziierten Parameter Kalzium, Phosphat, FGF-23, der eGFR und Albumin im Urin, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Die UE wurden während der gesamten Studiendauer durch den Prüfarzt erhoben.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten. Somit war das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Studien CL-3001 und CL-3002 wurden UE publiziert (82, 83). Darüber hinaus wurden die Ergebnisse nach den präspezifizierten Vorgaben des Studienprotokolls und Statistischen Analyseplans ausgewertet und transparent im Studienbericht dargestellt. Somit kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es liegen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

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

4.3.1.3.4.2.1 Gesamtrate aller UE

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate aller UE“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Jegliche UE					
CL-3001					
CTAP101	141	101 (71,6)	0,72 [0,37; 1,40] 0,3351	0,92 [0,78; 1,08] 0,3173	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,3214
Placebo	72	56 (77,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	91 (63,2)	1,09 [0,61; 1,96] 0,7656	1,03 [0,83; 1,29] 0,7677	0,02 [-0,12; 0,16] 0,7664
Placebo	72	44 (61,1)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4087; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	192 (67,4)	0,91 [0,59; 1,40] 0,6632	0,97 [0,85; 1,11] 0,6598	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6613
Placebo	144	100 (69,4)			
SUE					
CL-3001					
CTAP101	141	30 (21,3)	1,35 [0,65; 2,83] 0,4238	1,28 [0,70; 2,34] 0,4299	0,05 [-0,06; 0,16] 0,4090
Placebo	72	12 (16,7)			
CL-3002					
CTAP101	144	22 (15,3)	1,00 [0,46; 2,20] 1,0000	1,00 [0,51; 1,95] 1,0000	0,00 [-0,10; 0,10] 1,0000
Placebo	72	11 (15,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5952; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	52 (18,2)	1,17 [0,69; 2,01] 0,5583	1,14 [0,73; 1,79] 0,5605	0,02 [-0,05; 0,10] 0,5512
Placebo	144	23 (16,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten					
CL-3001					
CTAP101	141	16 (11,3)	1,72 [0,60; 4,89] 0,3079	1,63 [0,62; 4,28] 0,3177	0,04 [-0,03; 0,12] 0,2726
Placebo	72	5 (6,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	15 (10,4)	1,98 [0,63; 6,19] 0,2344	1,88 [0,65; 5,44] 0,2478	0,05 [-0,02; 0,12] 0,1902
Placebo	72	4 (5,6)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8512; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	31 (10,9)	1,83 [0,85; 3,96] 0,1196	1,74 [0,85; 3,56] 0,1286	0,05 [-0,01; 0,10] 0,0905
Placebo	144	9 (6,3)			
UE, die zum Studienabbruch führten					
CL-3001					
CTAP101	141	8 (5,7)	2,11 [0,44; 10,18] 0,3446	2,04 [0,45; 9,37] 0,3581	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2918
Placebo	72	2 (2,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	7 (4,9)	1,18 [0,29; 4,69] 0,8189	1,17 [0,31; 4,38] 0,8193	0,01 [-0,05; 0,06] 0,8145
Placebo	72	3 (4,2)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5864; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	15 (5,3)	1,54 [0,55; 4,34] 0,4060	1,52 [0,56; 4,09] 0,4112	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3751
Placebo	144	5 (3,5)			
UE, die zum Tod führten					
CL-3001					
CTAP101	141	3 (2,1)	1,54 [0,16; 15,11] 0,7071	1,53 [0,16; 14,47] 0,7097	0,01 [-0,03; 0,04] 0,6878
Placebo	72	1 (1,4)			
CL-3002					
CTAP101	144	3 (2,1)	1,51 [0,15; 14,78] 0,7212	1,50 [0,16; 14,17] 0,7234	0,01 [-0,03; 0,04] 0,7031
Placebo	72	1 (1,4)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9896; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	6 (2,1)	1,53 [0,30; 7,66] 0,6045	1,52 [0,31; 7,42] 0,6076	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5798
Placebo	144	2 (1,4)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (mild)					
CL-3001					
CTAP101	141	82 (58,2)	0,61 [0,33; 1,12] 0,1084	0,84 [0,68; 1,03] 0,0939	-0,11 [-0,25; 0,02] 0,0987
Placebo	72	50 (69,4)			
CL-3002					
CTAP101	144	70 (48,6)	1,00 [0,57; 1,76] 1,0000	1,00 [0,75; 1,34] 1,0000	0,00 [-0,14; 0,14] 1,0000
Placebo	72	35 (48,6)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3305; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	152 (53,3)	0,79 [0,53; 1,19] 0,2627	0,90 [0,76; 1,08] 0,2534	-0,06 [-0,16; 0,04] 0,2597
Placebo	144	85 (59,0)			
UE nach Schweregrad (moderat)					
CL-3001					
CTAP101	141	50 (35,5)	0,81 [0,45; 1,46] 0,4912	0,88 [0,62; 1,26] 0,4865	-0,05 [-0,19; 0,09] 0,4942
Placebo	72	29 (40,3)			
CL-3002					
CTAP101	144	49 (34,0)	1,55 [0,82; 2,92] 0,1763	1,36 [0,86; 2,16] 0,1892	0,09 [-0,04; 0,22] 0,1618
Placebo	72	18 (25,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1434; I ² = 53,3 %					
CTAP101	285	99 (34,7)	1,10 [0,72; 1,68] 0,6650	1,06 [0,80; 1,41] 0,6667	0,02 [-0,07; 0,12] 0,6633
Placebo	144	47 (32,6)			
UE nach Schweregrad (schwer)					
CL-3001					
CTAP101	141	18 (12,8)	1,61 [0,61; 4,25] 0,3331	1,53 [0,64; 3,69] 0,3417	0,04 [-0,04; 0,13] 0,3028
Placebo	72	6 (8,3)			
CL-3002					
CTAP101	144	10 (6,9)	0,69 [0,25; 1,90] 0,4748	0,71 [0,28; 1,80] 0,4752	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,4964
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2409; I ² = 27,3 %					
CTAP101	285	28 (9,8)	1,10 [0,55; 2,19] 0,7910	1,09 [0,58; 2,04] 0,7913	0,01 [-0,05; 0,07] 0,7884
Placebo	144	13 (9,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1 (3)</p>					

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtraten aller UE“ sind für die ITT-Population in Tabelle 4-73 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

Jegliche UE

In der Studie CL-3001 trat bei 71,6 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei 77,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,78; 1,08]; p = 0,3173).

In der Studie CL-3002 trat bei 63,2 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei 61,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,83; 1,29]; p = 0,7677).

SUE

In der Studie CL-3001 wurde bei 21,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei 16,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,28 [0,70; 2,34]; p = 0,4299).

In der Studie CL-3002 wurde bei 15,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 15,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,51; 1,95]; p = 1,000).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der Studie CL-3001 trat bei 11,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 6,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,63 [0,62; 4,28]; $p = 0,3177$).

In der Studie CL-3002 trat bei 10,4 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 5,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,88 [0,65; 5,44]; $p = 0,2478$).

Moderate bis schwere UE, die zum Abbruch der Therapie führten, waren in den CTAP101-Behandlungsarmen u. a. Adenokarzinom des Pankreas, Pneumonie, Frakturen oder Basalganglien-Schlaganfall. In den meisten Fällen waren diese UE nicht auf die Einnahme der Studienmedikation zurückzuführen. Sie standen in Verbindung mit der Krankheitsgeschichte der Studienteilnehmer. Die Mehrheit der auftretenden Ereignisse waren medizinisch gut behandelbar.

UE, die zum Studienabbruch führten

In der Studie CL-3001 trat bei 5,7 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 2,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,04 [0,45; 9,37]; $p = 0,3581$).

In der Studie CL-3002 trat bei 4,9 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 4,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,31; 4,38]; $p = 0,8193$).

Nahezu alle in den CTAP101-Behandlungsarmen aufgetretenen UE, die zum Studienabbruch führten, wie z. B. Muskelschwächen, Arthralgie, kongestive Herzinsuffizienz, Kreatinin-Anstieg im Blut, waren nicht auf die Einnahme der Studienmedikation zurückzuführen. Sie standen in Verbindung mit der Krankheitsgeschichte der Studienteilnehmer oder der zugrundeliegenden Nierenerkrankung mit Diabetes mellitus. Die Mehrheit der auftretenden Ereignisse waren medizinisch gut behandelbar.

UE, die zum Tod führten

In der Studie CL-3001 trat bei 2,1 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 1,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Tod führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,53 [0,16; 14,47]; $p = 0,7097$).

In der Studie CL-3002 trat bei 2,1 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 1,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Tod führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,50 [0,16; 14,17]; $p = 0,7234$).

In den Studien CL-3001 und CL-3002 traten 6 Todesfälle in den CTAP-Behandlungsarmen und 2 Todesfälle in den Placebo-Behandlungsarmen auf. Die Todesursachen in den CTAP-Behandlungsarmen waren: Urosepsis ($n = 1$), Wundinfektion ($n = 1$), Herzstillstand ($n = 2$), Herzkrankheit ($n = 1$) und akute Atemwegsinsuffizienz ($n = 1$). Im Placebo-Behandlungsarm waren die Todesursachen akuter Myokardinfarkt ($n = 1$) sowie ischämische Colitis und laktische Azidose ($n = 1$). Die meisten Todesfälle waren auf die bestehenden Grunderkrankungen oder auf die in dieser Bevölkerungsgruppe vorherrschenden Begleiterkrankungen (d. h. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektanfälligkeit) zurückzuführen. Ein Zusammenhang zwischen den auftretenden Todesfällen und der Studienmedikation wird daher als unwahrscheinlich gesehen.

UE nach Schweregrad (mild)

In der Studie CL-3001 trat bei 58,2 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 69,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE mit dem Schweregrad mild auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,84 [0,68; 1,03]; $p = 0,0939$).

In der Studie CL-3002 trat bei 48,6 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 48,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE mit dem Schweregrad mild auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,75; 1,34]; $p = 1,000$).

UE nach Schweregrad (moderat)

In der Studie CL-3001 trat bei 35,5 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 40,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE mit dem Schweregrad moderat auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,62; 1,26]; $p = 0,4865$).

In der Studie CL-3002 trat bei 34,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 25,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE mit dem Schweregrad moderat auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,36 [0,86; 2,16]; $p = 0,1892$).

UE nach Schweregrad (schwer)

In der Studie CL-3001 trat bei 12,8 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 8,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE mit dem Schweregrad schwer auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,53 [0,64; 3,69]; $p = 0,3417$).

In der Studie CL-3002 trat bei 6,9 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 9,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE mit dem Schweregrad schwer auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,28; 1,80]; $p = 0,4752$).

Der p-Wert und das I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Gesamtraten jegliche UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Studienabbruch führten, UE, die zum Tod führten und UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate aller UE“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Jegliche UE					
CL-3001					
CTAP101	115	83 (72,2)	0,62 [0,29; 1,32] 0,2135	0,89 [0,76; 1,06] 0,1916	-0,08 [-0,21; 0,04] 0,1945
Placebo	62	50 (80,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	72 (60,5)	0,95 [0,50; 1,80] 0,8804	0,98 [0,77; 1,26] 0,8798	-0,01 [-0,16; 0,14], 0,8802
Placebo	60	37 (61,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität^f: p-Wert = 0,5449; I² = 0,0 %					
CTAP101	234	155 (66,2)	0,79 [0,49; 1,27] 0,3303	0,93 [0,80; 1,07] 0,3187	-0,05 [-0,15; 0,05] 0,3229
Placebo	122	87 (71,3)			
SUE					
CL-3001					
CTAP101	115	20 (17,4)	1,09 [0,48; 2,51] 0,8309	1,08 [0,54; 2,16] 0,8313	0,01 [-0,10; 0,13] 0,8294
Placebo	62	10 (16,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	12 (10,1)	0,85 [0,32; 2,28] 0,7456	0,86 [0,36; 2,08] 0,7451	-0,02 [-0,11; 0,08] 0,7506
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität^f: p-Wert = 0,6987; I² = 0,0 %					
CTAP101	234	32 (13,7)	0,98 [0,52; 1,84] 0,9463	0,98 [0,57; 1,69] 0,9463	-0,00 [-0,08; 0,07] 0,9464
Placebo	122	17 (13,9)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten					
CL-3001					
CTAP101	115	8 (7,0)	1,47 [0,38; 5,75] 0,5777	1,44 [0,40; 5,23] 0,5814	0,02 [-0,05; 0,09] 0,5578
Placebo	62	3 (4,8)			
CL-3002					
CTAP101	119	5 (4,2)	5,26 [0,28; 97,96] 0,2149	5,08 [0,28; 91,53] 0,2702	0,03 [-0,01; 0,08] 0,1210
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4342; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	13 (5,6)	2,33 [0,65; 8,35] 0,1808	2,26 [0,66; 7,78] 0,1963	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1312
Placebo	122	3 (2,5)			
UE, die zum Studienabbruch führten					
CL-3001					
CTAP101	115	1 (0,9)	0,54 [0,03; 8,70] 0,6553	0,54 [0,03; 8,47] 0,6602	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6828
Placebo	62	1 (1,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	0 (0,0)	0,50 [0,01; 25,72] 0,7279	0,51 [0,01; 25,20] 0,7328	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,7546
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9794; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	1 (0,4)	0,52 [0,03; 8,37] 0,6383	0,52 [0,03; 8,26] 0,6441	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,6701
Placebo	122	1 (0,8)			
UE, die zum Tod führten					
CL-3001					
CTAP101	115	0 (0,0)	0,27 [0,01; 8,02] 0,4129	0,27 [0,01; 7,89] 0,4457	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4908
Placebo	62	1 (1,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	0 (0,0)	0,50 [0,01; 25,72] 0,7279	0,51 [0,01; 25,20] 0,7328	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,7546
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8098; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	0 (0,0)	0,26 [0,01; 7,76] 0,4013	0,26 [0,01; 7,70] 0,4359	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,4858
Placebo	122	1 (0,8)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (mild)					
CL-3001					
CTAP101	115	68 (59,1)	0,55 [0,28; 1,07] 0,0756	0,81 [0,66; 1,01] 0,0625	-0,13 [-0,28; 0,01] 0,0650
Placebo	62	45 (72,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	60 (50,4)	1,09 [0,58; 2,02] 0,7921	1,04 [0,76; 1,43] 0,7935	0,02 [-0,13; 0,18] 0,7920
Placebo	60	29 (48,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2058; I ² = 37,5 %					
CTAP101	234	128 (54,7)	0,78 [0,50; 1,22], 0,2818	0,90 [0,75; 1,08] 0,2722	-0,06 [-0,17; 0,05], 0,2781
Placebo	122	74 (60,7)			
UE nach Schweregrad (moderat)					
CL-3001					
CTAP101	115	38 (33,0)	0,73 [0,39; 1,38] 0,3346	0,82 [0,55; 1,22] 0,3284	-0,07 [-0,22; 0,08] 0,3394
Placebo	62	25 (40,3)			
CL-3002					
CTAP101	119	36 (30,3)	1,19 [0,60; 2,39] 0,6179	1,13 [0,69; 1,87] 0,6213	0,04 [-0,10; 0,17] 0,6133
Placebo	60	16 (26,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3194; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	74 (31,6)	0,91 [0,57; 1,46] 0,7042	0,94 [0,69; 1,29] 0,7030	-0,02 [-0,12; 0,08] 0,7055
Placebo	122	41 (33,6)			
UE nach Schweregrad (schwer)					
CL-3001					
CTAP101	115	12 (10,4)	1,69 [0,52; 5,48] 0,3780	1,62 [0,54; 4,80] 0,3867	0,04 [-0,04; 0,12] 0,3459
Placebo	62	4 (6,5)			
CL-3002					
CTAP101	119	3 (2,5)	0,28 [0,07; 1,23] 0,0756	0,30 [0,07; 1,22] 0,0935	-0,06 [-0,13; 0,02] 0,1308
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0636; I ² = 70,9 %					
CTAP101	234	15 (6,4)	0,86 [0,36; 2,03] 0,7299	0,87 [0,39; 1,93] 0,7297	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,7351
Placebo	122	9 (7,4)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population. b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s10 (3)</p>					

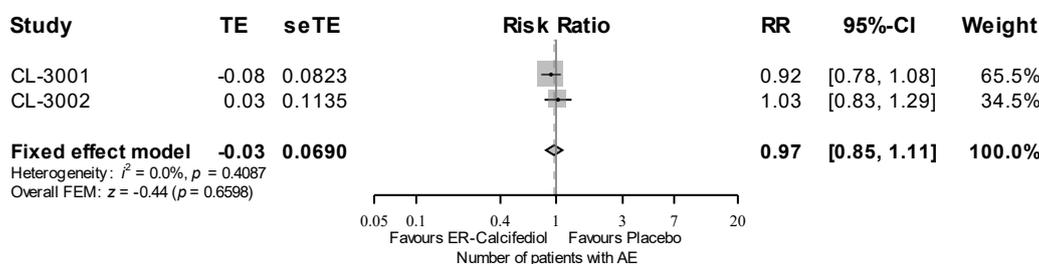
Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-74) und ITT-Population (Tabelle 4-73) für den Endpunkt „Gesamtrate aller UE“ sind überwiegend gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

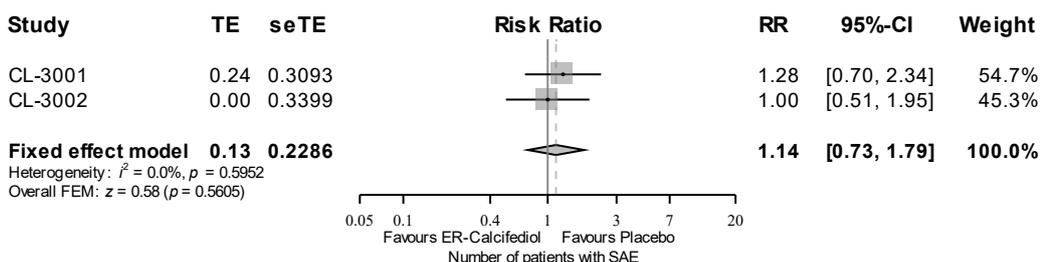
Jegliche UE



Quelle: F12.4.3.1 (3)

Abbildung 4-29: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit jeglichem UE“ (ITT-Population)

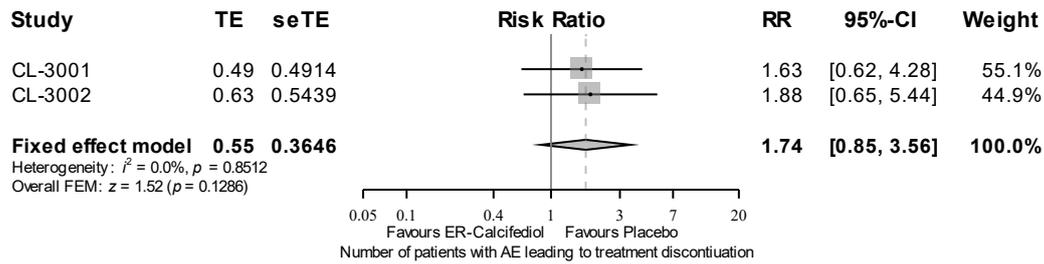
SUE



Quelle: F12.4.3.1 (3)

Abbildung 4-30: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit SUE“ (ITT-Population)

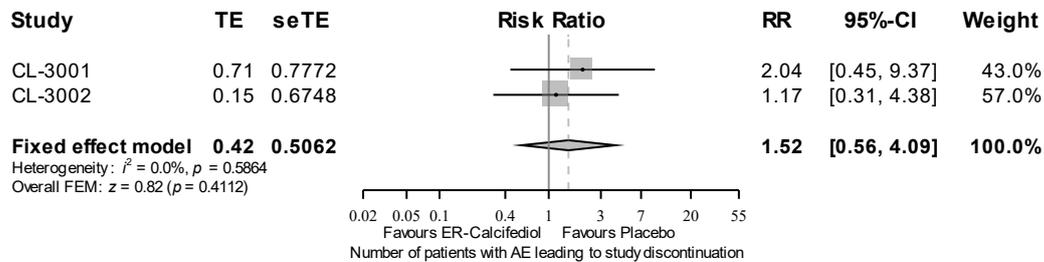
UE, die zum Therapieabbruch führten



Quelle: F12.4.3.1 (3)

Abbildung 4-31: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Therapieabbruch führten“ (ITT-Population)

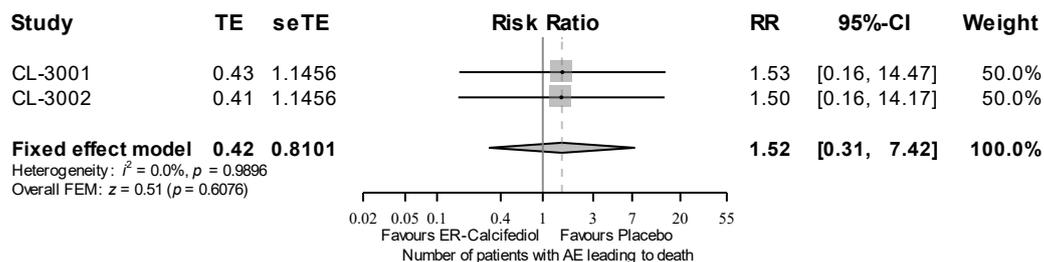
UE, die zum Studienabbruch führten



Quelle: F12.4.3.1 (3)

Abbildung 4-32: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Studienabbruch führten“ (ITT-Population)

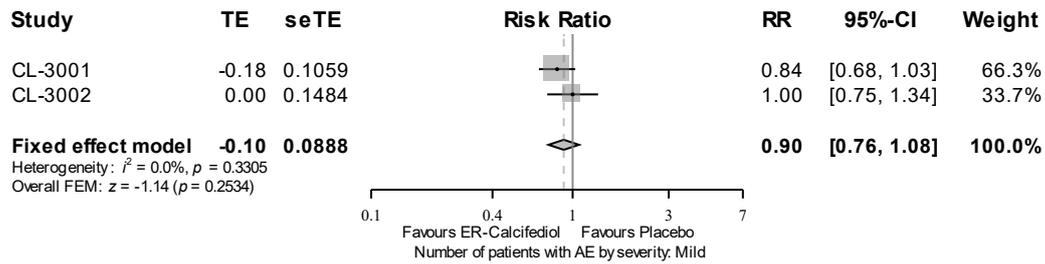
UE, die zum Tod führten



Quelle: F12.4.3.1. (3)

Abbildung 4-33: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Tod führten“ (ITT-Population)

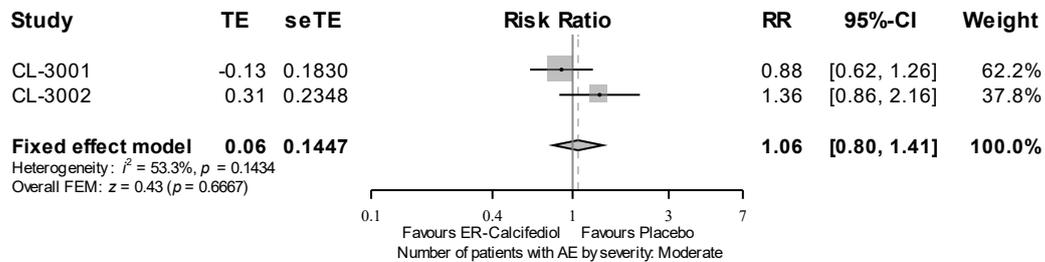
UE nach Schweregrad (mild)



Quelle: F12.4.3.1. (3)

Abbildung 4-34: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (mild)“ (ITT-Population)

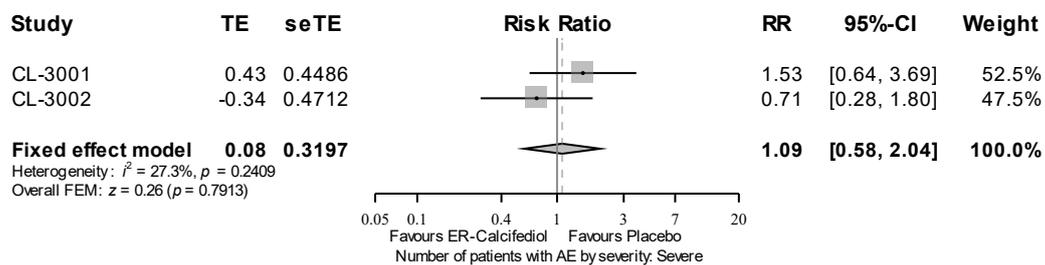
UE nach Schweregrad (moderat)



Quelle: F12.4.3.1. (3)

Abbildung 4-35: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (moderat)“ (ITT-Population)

UE nach Schweregrad (schwer)



Quelle: F12.4.3.1. (3)

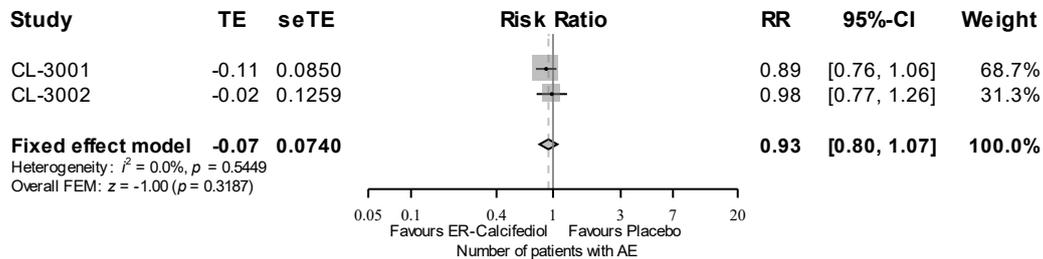
Abbildung 4-36: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (schwer)“ (ITT-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit jeglichem UE ($p = 0,4087$; $I^2 = 0,0 \%$), SUE ($p = 0,5952$; $I^2 = 0,0 \%$), UE, die zum Therapieabbruche führten ($p = 0,8512$; $I^2 = 0,0 \%$), UE, die zum Studienabbruch führten ($p = 0,5864$; $I^2 = 0,0 \%$), UE, die zum Tod führten ($p = 0,9896$; $I^2 = 0,0 \%$), UE nach Schweregrad (mild) ($p = 0,3305$; $I^2 = 0,0 \%$), UE nach Schweregrad (moderat) ($p = 0,1434$; $I^2 = 53,3 \%$) und UE nach Schweregrad (schwer) ($p = 0,2409$; $I^2 = 27,3 \%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für die Endpunkte „Gesamtrate jegliche UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruche führten, UE, die zum Studienabbruch führten, UE, die zum Tod führten, UE nach Schweregrad (mild), UE nach Schweregrad (moderat) und UE nach Schweregrad (schwer)“ sind überwiegend gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-73).

Sensitivitätsanalyse

Jegliche UE

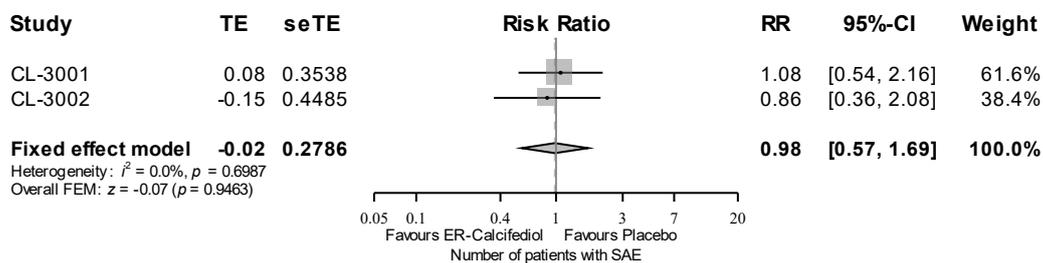


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-37: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit jeglichem UE“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-37) und ITT-Population (Abbildung 4-29) sind gleichgerichtet.

SUE

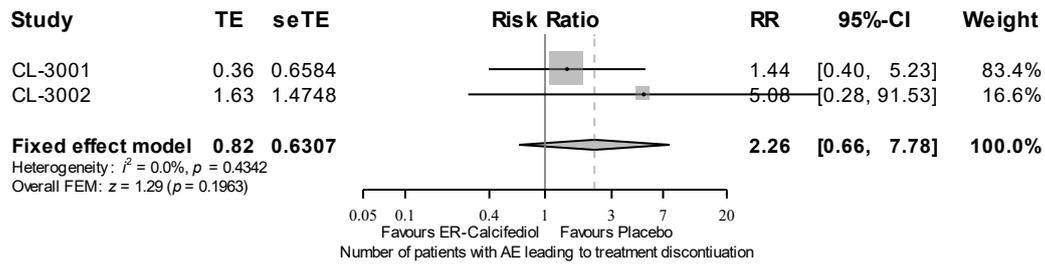


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-38: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit SUE“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-38) und ITT-Population (Abbildung 4-30) sind gleichgerichtet.

UE, die zum Therapieabbruch führten

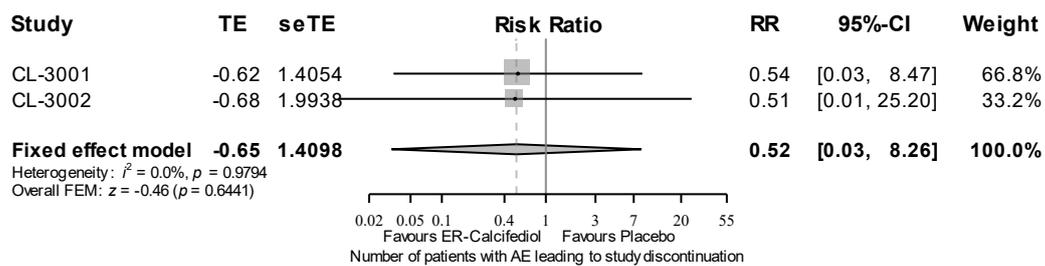


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-39: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Therapieabbruch führten“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-39) und ITT-Population (Abbildung 4-31) sind gleichgerichtet.

UE, die zum Studienabbruch führten

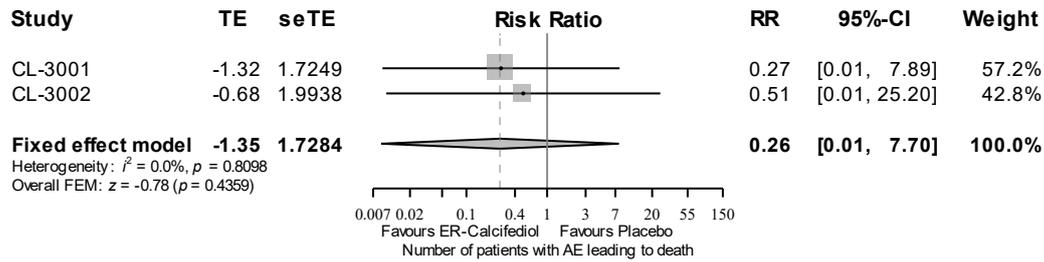


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-40: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Studienabbruch führten“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-40) und ITT-Population (Abbildung 4-32) sind gleichgerichtet.

UE, die zum Tod führten

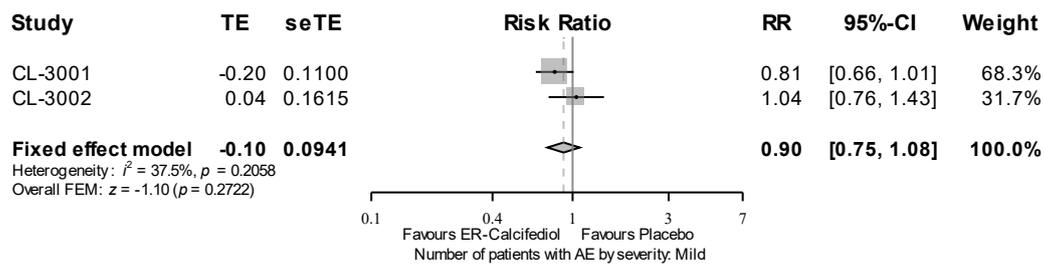


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-41: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten, die zum Tod führten“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-41) und ITT-Population (Abbildung 4-33) sind gleichgerichtet.

UE nach Schweregrad (mild)

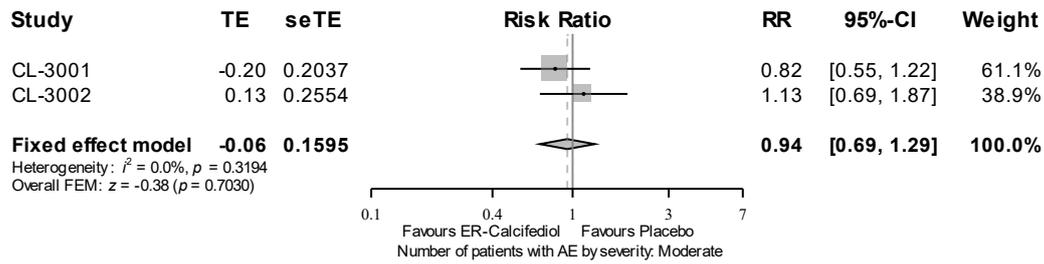


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-42: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (mild) (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-42) und ITT-Population (Abbildung 4-34) sind gleichgerichtet.

UE nach Schweregrad (moderat)

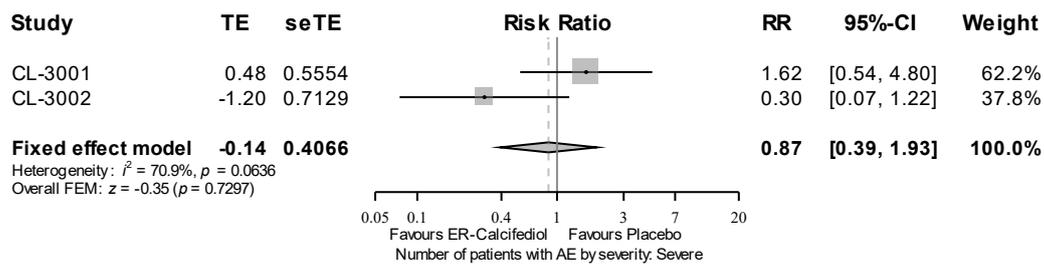


Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-43: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (moderat)“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-43) und ITT-Population (Abbildung 4-35) sind gleichgerichtet.

UE nach Schweregrad (schwer)



Quelle: F12.4.3.1.s10 (3)

Abbildung 4-44: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE nach Schweregrad (schwer)“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-67) und ITT-Population (Abbildung 4-36) sind gleichgerichtet.

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten Anteil Patienten mit jeglichem UE ($p = 0,5449$; $I^2 = 0,0 \%$), SUE ($p = 0,6987$; $I^2 = 0,0 \%$), UE, die zum Therapieabbruche führten ($p = 0,4342$; $I^2 = 0,0 \%$), UE, die zum Studienabbruch führten ($p = 0,9794$; $I^2 = 0,0 \%$), UE, die zum Tod führten ($p = 0,8098$; $I^2 = 0,0 \%$), UE nach Schweregrad (mild) ($p = 0,2058$; $I^2 = 37,5 \%$), UE nach Schweregrad (moderat) ($p = 0,3194$; $I^2 = 0,0 \%$) und UE nach Schweregrad (schwer) ($p = 0,0636$; $I^2 = 70,9 \%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-74) und ITT-Population (Tabelle 4-73) sind für die Endpunkte „Anteil Patienten mit jeglichem UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruche führten, UE, die zum Studienabbruch führten, UE, die zum Tod führten, UE nach Schweregrad (mild), UE nach Schweregrad (moderat) und UE nach Schweregrad (schwer)“ gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.4.2.2 UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Akutes Nierenversagen					
CL-3001					
CTAP101	141	15 (10,6)	4,17 [0,93; 18,75] 0,0452	3,83 [0,90; 16,29] 0,0691	0,08 [0,02; 0,14] 0,0152
Placebo	72	2 (2,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	9 (6,3)	0,62 [0,22; 1,74] 0,3583	0,64 [0,25; 1,66] 0,3602	-0,03 [-0,11; 0,04] 0,3892
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0432; I ² = 75,5 %					
CTAP101	285	24 (8,4)	1,38 [0,62; 3,05] 0,4255	1,35 [0,64; 2,82] 0,4293	0,02 [-0,03; 0,07] 0,4042
Placebo	144	9 (6,3)			
Herzversagen					
CL-3001					
CTAP101	141	12 (8,5)	0,65 [0,26; 1,63] 0,3556	0,68 [0,30; 1,54] 0,3560	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,3807
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	13 (9,0)	1,09 [0,40; 3,00] 0,8651	1,08 [0,43; 2,73] 0,8653	0,01 [-0,07; 0,09] 0,8635
Placebo	72	6 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4606; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	25 (8,8)	0,83 [0,42; 1,62] 0,5801	0,84 [0,46; 1,55] 0,5796	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5894
Placebo	144	15 (10,4)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7 (3)</p>					

In Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse zum Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ dargestellt.

Akutes Nierenversagen

In der Studie CL-3001 trat bei 10,6 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 2,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein akutes Nierenversagen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 3,83 [0,90; 16,29]; $p = 0,0691$).

In der Studie CL-3002 trat bei 6,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 9,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein akutes Nierenversagen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,64 [0,25; 1,66]; $p = 0,3602$).

Der p -Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Herzversagen

In der Studie CL-3001 trat bei 8,5 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 12,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein Herzversagen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,30; 1,54]; $p = 0,3560$).

In der Studie CL-3002 trat bei 9,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und 8,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein Herzversagen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,08 [0,43; 2,73]; $p = 0,8653$).

Der p -Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – akutes Nierenversagen“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Akutes Nierenversagen (schwer)					
CL-3001					
CTAP101	141	2 (1,4)	2,07 [0,09; 46,55] 0,6392	2,06 [0,09; 45,02] 0,6470	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6005
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	1 (0,7)	0,50 [0,03; 8,05] 0,6154	0,50 [0,03; 7,88] 0,6222	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6527
Placebo	72	1 (1,4)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5030; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	3 (1,1)	1,52 [0,16; 14,76] 0,7155	1,52 [0,16; 14,44] 0,7176	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6967
Placebo	144	1 (0,7)			
Akutes Nierenversagen (schwerwiegend)					
CL-3001					
CTAP101	141	7 (5,0)	3,71 [0,45; 30,74] 0,1942	3,57 [0,45; 28,50] 0,2291	0,04 [-0,01; 0,08] 0,1186
Placebo	72	1 (1,4)			
CL-3002					
CTAP101	144	3 (2,1)	3,06 [0,15; 61,99], 0,4428	3,02 [0,15; 59,51] 0,4672	0,01 [-0,02; 0,04] 0,3644
Placebo	72	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9276; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	10 (3,5)	5,20 [0,66; 41,03] 0,0816	5,05 [0,65; 39,09] 0,1207	0,03 [0,00; 0,05] 0,0293
Placebo	144	1 (0,7)			
Akutes Nierenversagen (nicht-schwer)					
CL-3001					
CTAP101	141	13 (9,2)	3,55 [0,78; 16,20] 0,0822	3,32 [0,77; 14,31] 0,1076	0,06 [0,00; 0,13] 0,0385
Placebo	72	2 (2,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	8 (5,6)	0,65 [0,22; 1,94] 0,4344	0,67 [0,24; 1,85] 0,4359	-0,03 [-0,10; 0,05] 0,4619
Placebo	72	6 (8,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert =0,0775; I ² = 67,9 %		
CTAP101	285	21 (7,4)	1,35 [0,58, 3,13], 0,4800	1,33 [0,60, 2,92] 0,4831	0,02 [-0,03, 0,07] 0,4607
Placebo	144	8 (5,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellenhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7 (3)</p>					

In Tabelle 4-76 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad -akutes Nierenversagen“ dargestellt.

Für das Auftreten eines schweren, schwerwiegenden oder nicht-schweren akuten Nierenversagens wurde in den Studie CL-3001 und CL-3002 zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Die p-Werte und die I² der Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – akutes Nierenversagen“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Herzversagen (schwer)					
CL-3001					
CTAP101	141	2 (1,4)	2,07 [0,09; 46,55] 0,6392	2,06 [0,09; 45,02] 0,6470	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6005
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	4 (2,8)	2,03 [0,22; 18,49] 0,5222	2,00 [0,23; 17,57] 0,5318	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4749
Placebo	72	1 (1,4)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9884; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	6 (2,1)	3,08 [0,37; 25,79], 0,2761	3,03 [0,37; 24,94] 0,3023	0,01 [-0,01; 0,04], 0,1982
Placebo	144	1 (0,7)			
Herzversagen (schwerwiegend)					
CL-3001					
CTAP101	141	5 (3,5)	5,29 [0,29; 98,27] 0,2122	5,14 [0,28; 92,82] 0,2673	0,03 [-0,01; 0,06] 0,1197
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	5 (3,5)	2,55 [0,29; 22,28] 0,3798	2,50 [0,30; 21,00] 0,3988	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3111
Placebo	72	1 (1,4)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,6939; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	10 (3,5)	5,20 [0,66; 41,03] 0,0816	5,05 [0,65; 39,09] 0,1207	0,03 [0,00; 0,05] 0,0293
Placebo	144	1 (0,7)			
Herzversagen (nicht-schwer)					
CL-3001					
CTAP101	141	10 (7,1)	0,53 [0,21; 1,38] 0,1903	0,57 [0,24; 1,33] 0,1937	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,2250
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	10 (6,9)	0,82 [0,29; 2,36] 0,7133	0,83 [0,32; 2,20] 0,7131	-0,01 [-0,09; 0,06] 0,7208
Placebo	72	6 (8,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5604; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	20 (7,0)	0,65 [0,32; 1,31]	0,67 [0,36; 1,28]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Placebo	144	15 (10,4)	0,2245	0,2255	0,2510

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellenhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.
f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem *Fixed-Effect*-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7 (3)

In Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ dargestellt.

Für das Auftreten eines schweren, schwerwiegenden oder nicht-schweren Herzversagens wurde in den Studien CL-3001 und CL-3002 zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Die p-Werte und die I² der Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ keine Hinweise für eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Akutes Nierenversagen					
CL-3001					
CTAP101	115	11 (9,6)	3,17 [0,68; 14,80] 0,1230	2,97 [0,68; 12,96] 0,1486	0,06 [-0,01; 0,13] 0,0736
Placebo	62	2 (3,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	6 (5,0)	0,58 [0,17; 2,00] 0,3867	0,61 [0,19; 1,90] 0,3900	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,4214
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0953; I ² = 64,1 %					
CTAP101	234	17 (7,3)	1,29 [0,52; 3,19] 0,5854	1,27 [0,54; 2,97] 0,5874	0,02 [-0,04; 0,07] 0,5722
Placebo	122	7 (5,7)			
Herzversagen					
CL-3001					
CTAP101	115	10 (8,7)	0,56 [0,21; 1,46] 0,2327	0,60 [0,26; 1,40] 0,2351	-0,06 [-0,16; 0,04] 0,2619
Placebo	62	9 (14,5)			
CL-3002					
CTAP101	119	9 (7,6)	0,90 [0,29; 2,81] 0,8562	0,91 [0,32; 2,59] 0,8561	-0,01 [-0,09; 0,08] 0,8583
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5455; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	19 (8,1)	0,68 [0,33; 1,41] 0,3001	0,71 [0,37; 1,36] 0,3004	-0,03 [-0,10; 0,03] 0,3227
Placebo	122	14 (11,5)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-78) und ITT-Population (Tabelle 4-75) für den Endpunkte „UE von besonderem Interesse (akutes Nierenversagen und Herzversagen)“ sind überwiegend gleichgerichtet.

Im Gegensatz zur ITT-Population zeigen der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests der PP-Population keine statistische Signifikanz, sodass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (akutes Nierenversagen und Herzversagen)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – akutes Nierenversagen“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Akutes Nierenversagen (schwer)					
CL-3001					
CTAP101	115	1 (0,9)	1,09 [0,04; 32,88] 0,9614	1,09 [0,04; 31,95] 0,9614	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9610
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	0 (0,0)	0,50 [0,01; 25,72] 0,7279	0,51 [0,01; 25,20] 0,7328	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,7546
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,7720; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	1 (0,4)	1,05 [0,03; 31,44] 0,9788	1,05 [0,04; 30,99] 0,9788	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9786
Placebo	122	0 (0,0)			
Akutes Nierenversagen (schwerwiegend)					
CL-3001					
CTAP101	115	5 (4,3)	2,77 [0,32; 24,28] 0,3375	2,70 [0,32; 22,56] 0,3603	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2711
Placebo	62	1 (1,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	1 (0,8)	1,02 [0,03; 30,75] 0,9923	1,02 [0,03; 29,88] 0,9923	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9923
Placebo	60	0(0,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,6322; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	6 (2,6)	3,18 [0,38; 26,75] 0,2605	3,13 [0,38; 25,69] 0,2884	0,02 [-0,01; 0,04] 0,1853
Placebo	122	1 (0,8)			
Akutes Nierenversagen (nicht-schwer)					
CL-3001					
CTAP101	115	10 (8,7)	2,86 [0,61; 13,47] 0,1673	2,70 [0,61; 11,92] 0,1910	0,05 [-0,01; 0,12] 0,1134
Placebo	62	2 (3,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	6 (5,0)	0,58 [0,17; 2,00] 0,3867	0,61 [0,19; 1,90] 0,3900	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,4214
Placebo	60	5 (8,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert =0,1187; I ² =58,9 %		
CTAP101	234	16 (6,8)	1,21 [0,48, 3,01], 0,6887	1,19 [0,50, 2,82] 0,6897	0,01 [-0,04, 0,06] 0,6809
Placebo	122	7 (5,7)			

a: Anzahl Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberfläche der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.
f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem *Fixed-Effect*-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7.s10 (3)

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-79) und ITT-Population (Tabelle 4-76) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – akutes Nierenversagen“ sind überwiegend gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Herzversagen (schwer)					
CL-3001					
CTAP101	115	1 (0,9)	1,09 [0,04; 32,88] 0,9614	1,09 [0,04; 31,95] 0,9614	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9610
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	2 (1,7)	1,01 [0,09; 11,35] 0,9945	1,01 [0,09; 10,90] 0,9945	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9945
Placebo	60	1 (1,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9716; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	3 (1,3)	1,57 [0,16; 15,27] 0,6944	1,56 [0,16; 14,88] 0,6971	0,00 [-0,02; 0,03] 0,6739
Placebo	122	1 (0,8)			
Herzversagen (schwerwiegend)					
CL-3001					
CTAP101	115	4 (3,5)	4,47 [0,23; 85,92] 0,2783	4,35 [0,23; 80,92] 0,3245	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1907
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	3 (2,5)	1,53 [0,16; 14,99] 0,7151 _v	1,51 [0,16; 14,23] 0,7175	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6965
Placebo	60	1 (1,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5743; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	7 (3,0)	3,73 [0,45; 30,68] 0,1895	3,65 [0,45; 29,32] 0,2234	0,02 [-0,01; 0,05] 0,1157
Placebo	122	1 (0,8)			
Herzversagen (nicht-schwer)					
CL-3001					
CTAP101	115	9 (7,8)	0,50 [0,19; 1,33] 0,1601	0,54 [0,23; 1,29] 0,1644	-0,07 [-0,17; 0,03] 0,1919
Placebo	62	9 (14,5)			
CL-3002					
CTAP101	119	8 (6,7)	0,79 [0,25; 2,54] 0,6951	0,81 [0,28; 2,36] 0,6949	-0,02 [-0,10; 0,07] 0,7042
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5677; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	17 (7,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Placebo	122	14 (11,5)	0,60 [0,29; 1,27] 0,1811	0,63 [0,32; 1,24] 0,1829	-0,04 [-0,11; 0,02] 0,2085

a: Anzahl Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.
f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem *Fixed-Effect*-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7.s10 (3)

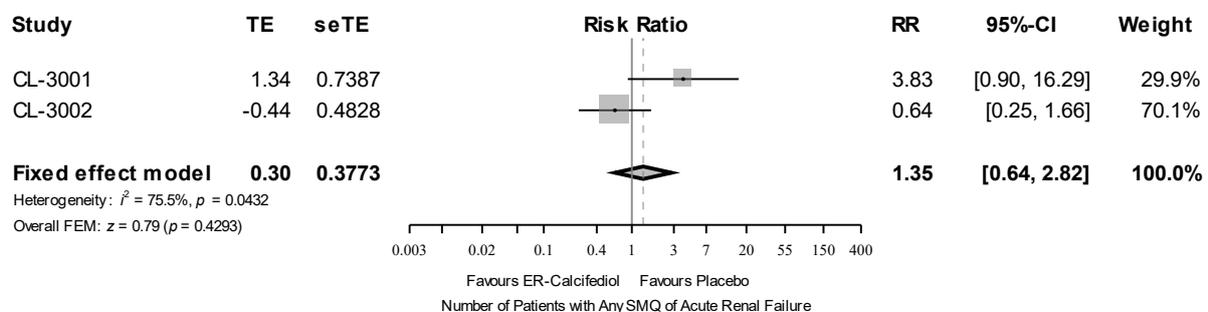
Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-80) und ITT-Population (Tabelle 4-77) für den Endpunkte „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – Herzversagen“ sind überwiegend gleichgerichtet.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

UE von besonderem Interesse - Akutes Nierenversagen



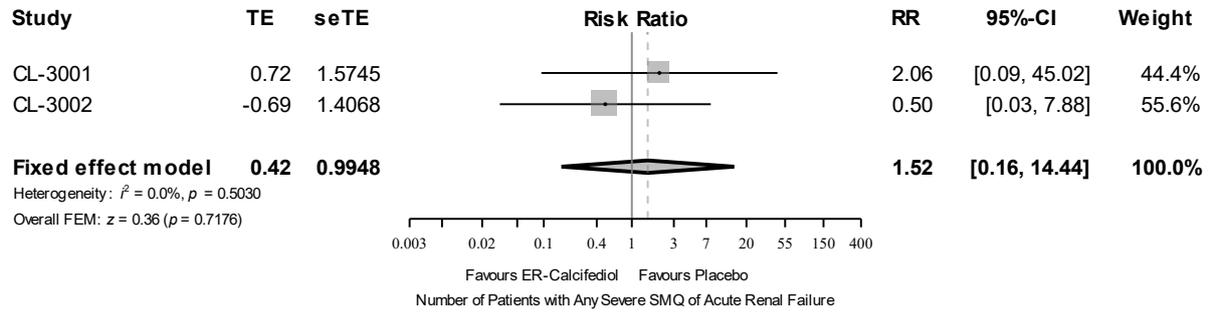
Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

Abbildung 4-45: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ ($p = 0,0432$; $I^2 = 75,5$) eine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ sind nicht gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-75).

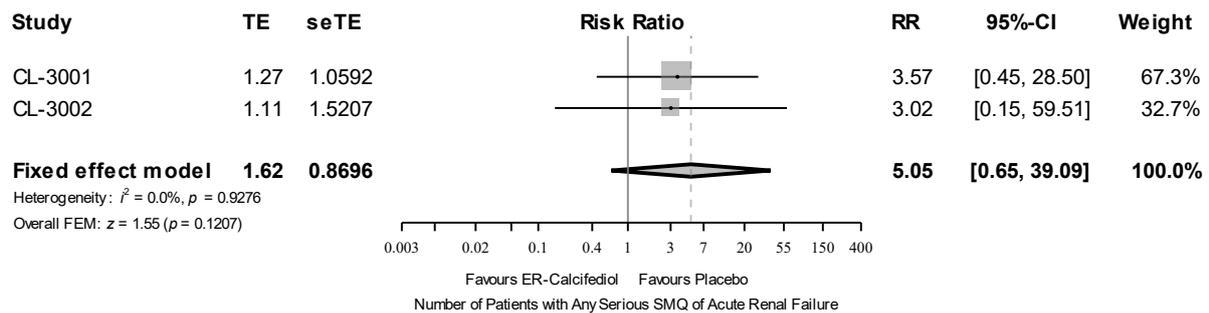
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres akutes Nierenversagen



Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

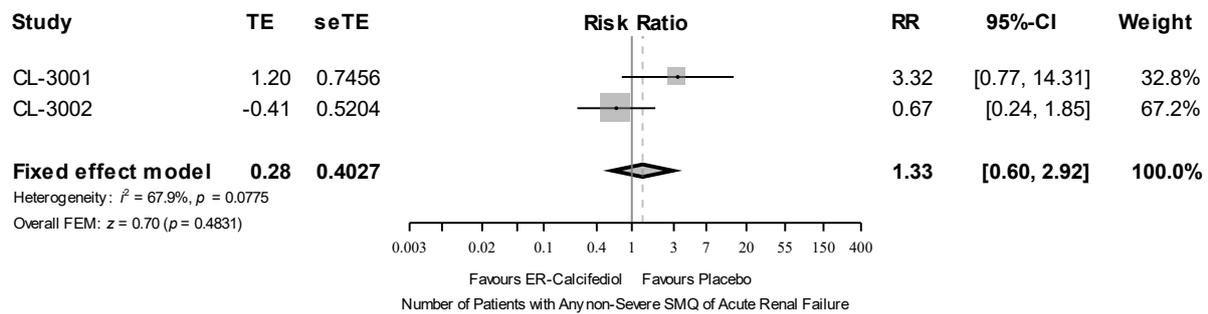
Abbildung 4-46: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Nierenversagen“ (ITT-Population)

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schwerwiegendes akutes Nierenversagen



Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

Abbildung 4-47: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes akutes Nierenversagen“ (ITT-Population)

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - nicht-schweres akutes Nierenversagen

Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

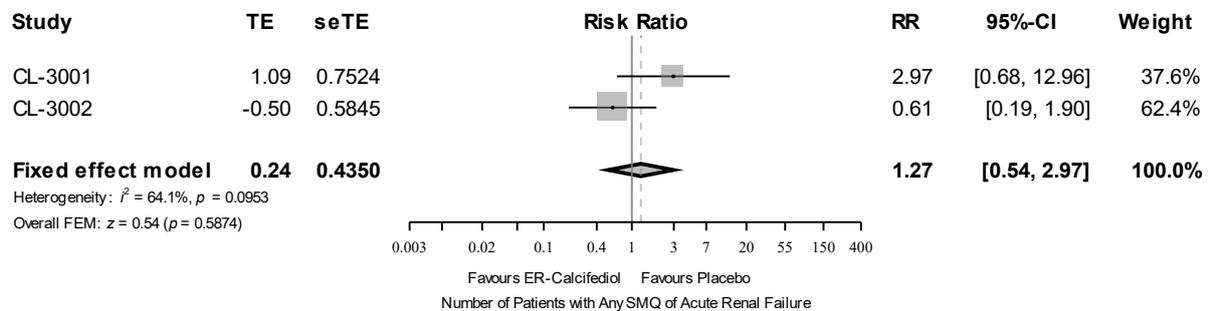
Abbildung 4-48: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres akutes Nierenversagen“ (ITT-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Nierenversagen ($p = 0,5030$; $I^2 = 0,0\%$), schwerwiegendes akutes Nierenversagen ($p = 0,9276$; $I^2 = 0,0\%$) und nicht-schweres akutes Nierenversagen ($p = 0,0775$; $I^2 = 67,9\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres akutes Nierenversagen, und nicht-schweres akutes Nierenversagen“ sind nicht gleichgerichtet, für das „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schwerwiegendes akutes Nierenversagen“ gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-76).

Sensitivitätsanalyse

UE von besonderem Interesse - Akutes Nierenversagen



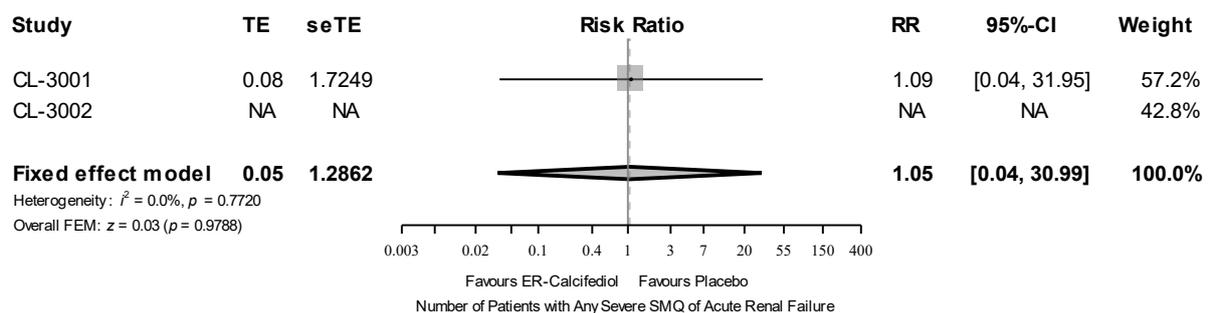
Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-49: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – akutes Nierenversagen ($p = 0,953$; $I^2 = 64,1$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechen rechtfertigt.

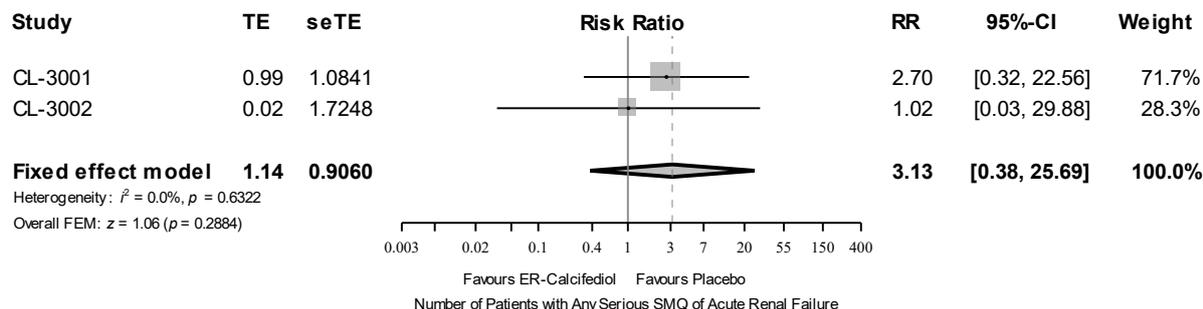
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-78) und der ITT-Population (Tabelle 4-75) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - akutes Nierenversagen“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres akutes Nierenversagen



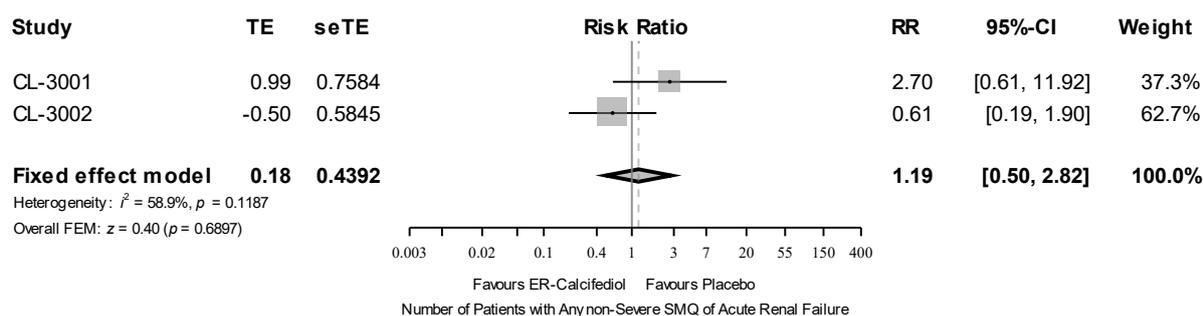
Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-50: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Nierenversagen“ (PP-Population)

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schwerwiegendes akutes Nierenversagen

Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-51: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes akutes Nierenversagen“ (PP-Population)

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - nicht-schweres akutes Nierenversagen

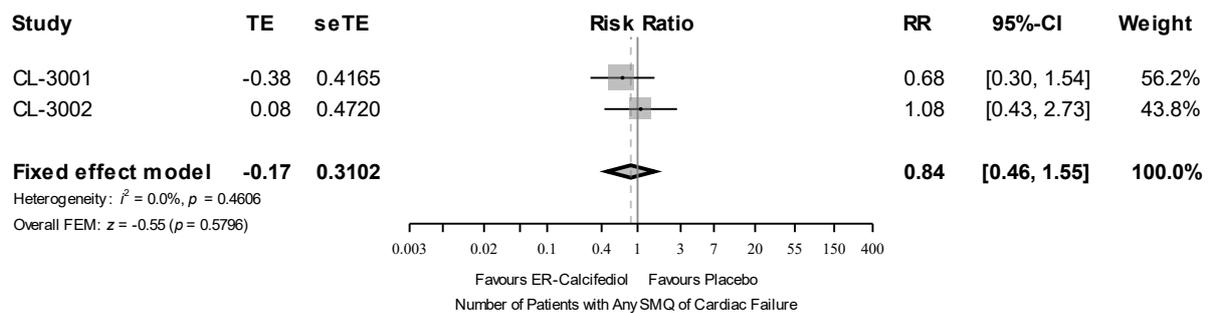
Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-52: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres akutes Nierenversagen“ (PP-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Nierenversagen ($p = 0,7720$; $I^2 = 0,0\%$), schwerwiegendes akutes Nierenversagen ($p = 0,6322$; $I^2 = 0,0\%$) und nicht-schweres akutes Nierenversagen ($p = 0,1187$; $I^2 = 58,9\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-79) und der ITT-Population (Tabelle 4-76) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres akutes Nierenversagen, schwerwiegendes akutes Nierenversagen und nicht-schweres akutes Nierenversagen“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-79).

UE von besonderem Interesse - Herzversagen



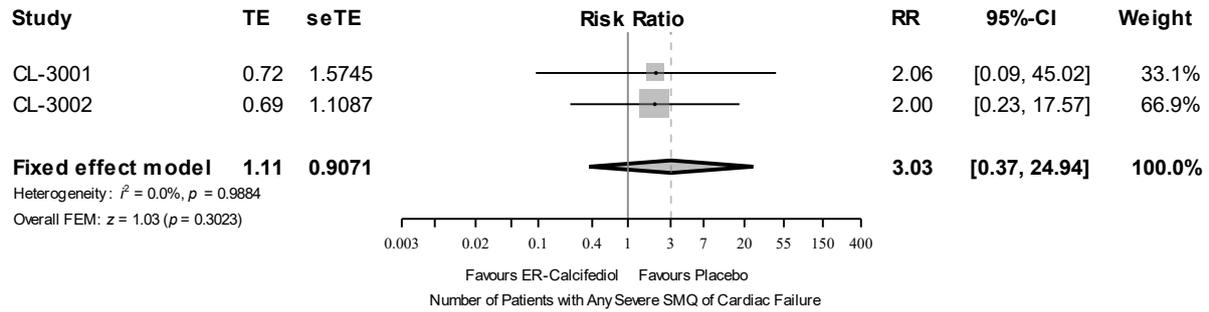
Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

Abbildung 4-53: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – Herzversagen ($p = 0,4606$; $I^2 = 0,0$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienresultate und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ sind nicht gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-75).

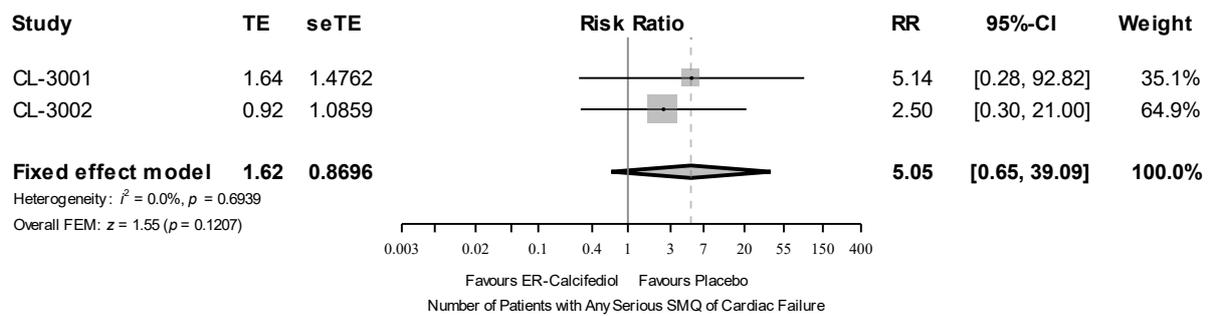
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres Herzversagen



Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

Abbildung 4-54: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Herzversagen“ (ITT-Population)

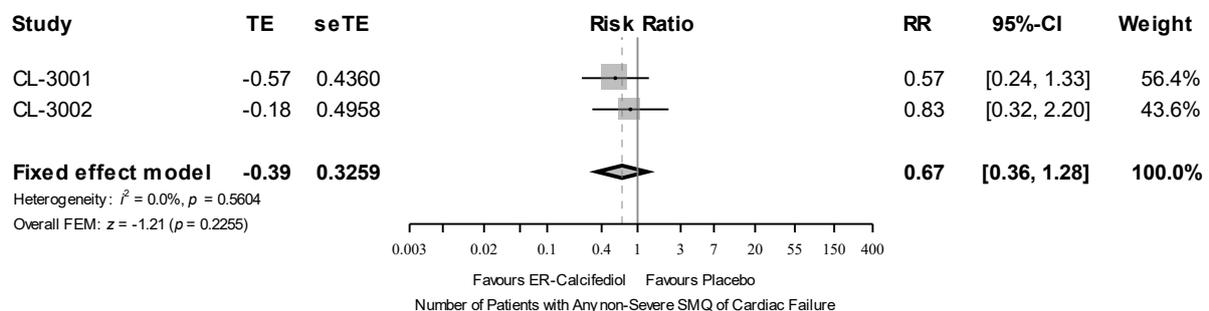
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schwerwiegendes Herzversagen



Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

Abbildung 4-55: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes Herzversagen“ (ITT-Population)

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - nicht-schweres Herzversagen



Quelle: F12.4.4.1.7 (3)

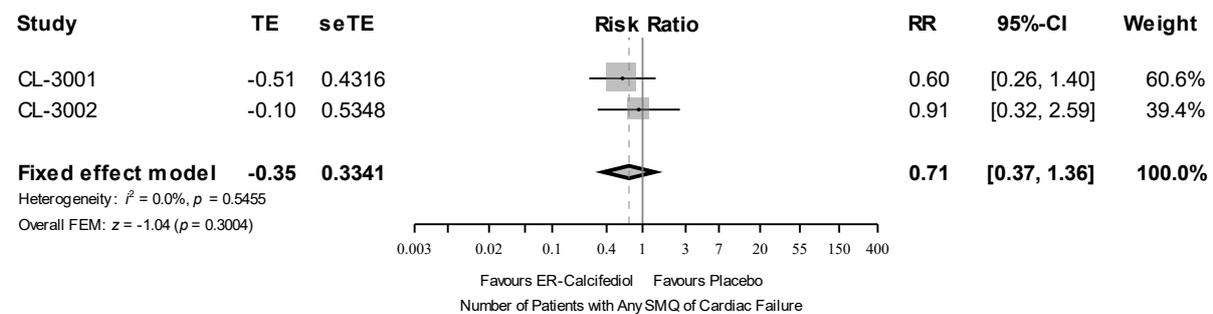
Abbildung 4-56: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres Herzversagen“ (ITT-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres Herzversagen ($p = 0,9884$; $I^2 = 0,0\%$), schwerwiegendes Herzversagen ($p = 0,6939$; $I^2 = 0,0\%$) und nicht-schweres Herzversagen ($p = 0,5604$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres Herzversagen, schwerwiegendes Herzversagen und nicht-schweres Herzversagen“ sind gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-77).

Sensitivitätsanalyse

UE von besonderem Interesse - Herzversagen



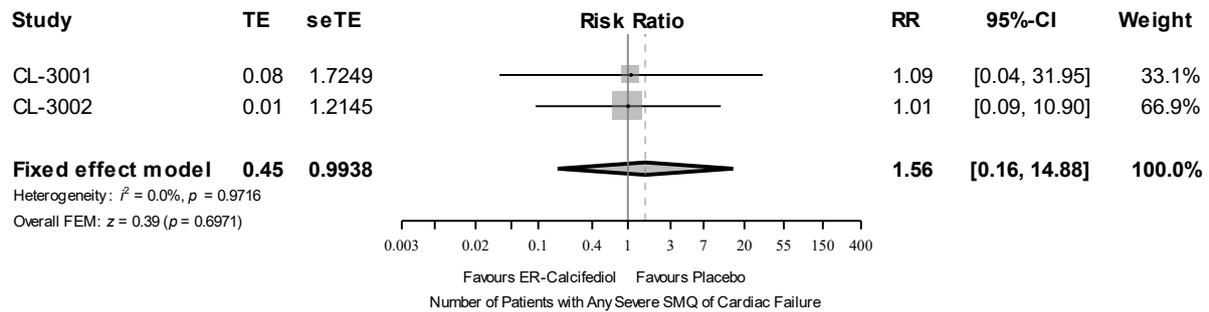
Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-57: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse – Herzversagen ($p = 0,5455$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-78) und der ITT-Population (Tabelle 4-75) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

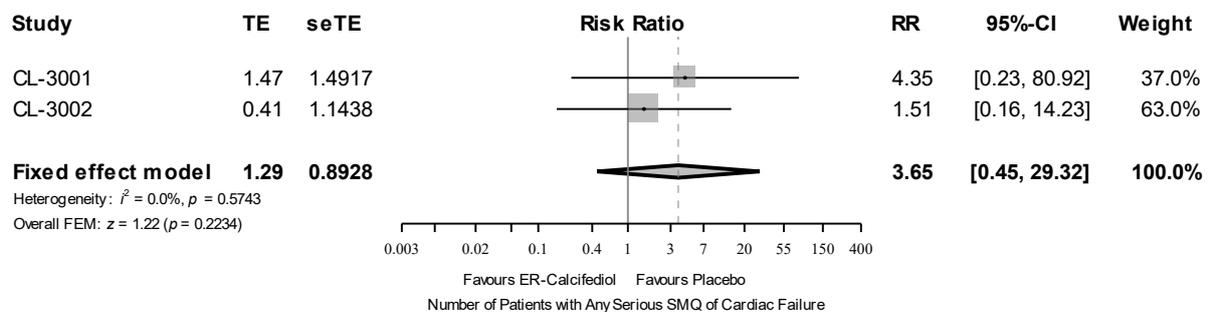
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres Herzversagen



Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-58: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres akutes Herzversagen“ (PP-Population)

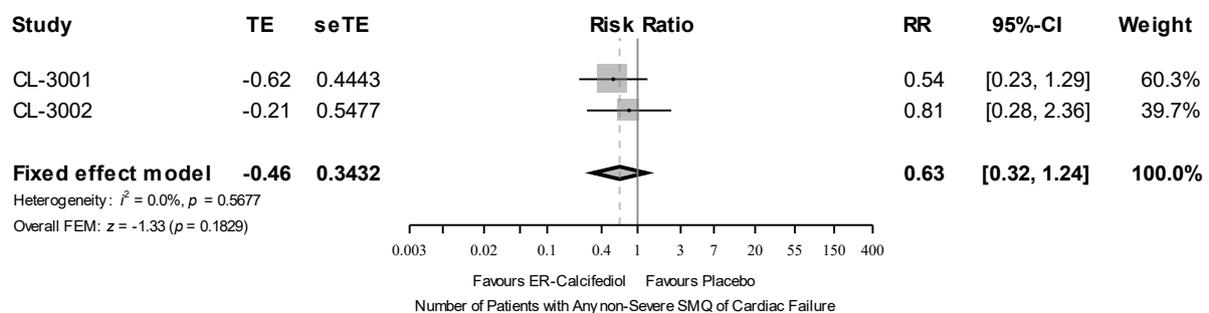
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schwerwiegendes Herzversagen



Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-59: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schwerwiegendes Herzversagen“ (PP-Population)

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - nicht-schweres Herzversagen



Quelle: F12.4.4.1.7.s10 (3)

Abbildung 4-60: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – nicht-schweres Herzversagen“ (PP-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten UE von besonderem Interesse nach Schweregrad – schweres Herzversagen ($p = 0,9716$; $I^2 = 0,0 \%$), schwerwiegendes Herzversagen ($p = 0,5743$; $I^2 = 0,0 \%$) und nicht-schweres Herzversagen ($p = 0,5677$; $I^2 = 0,0 \%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-80) und der ITT-Population (Tabelle 4-77) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse nach Schweregrad - schweres Herzversagen, schwerwiegendes Herzversagen und nicht-schweres Herzversagen“ sind gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.4.2.3 UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Jegliche UE					
CL-3001					
CTAP101	141	24 (17,0)	0,62 [0,31; 1,23] 0,1662	0,68 [0,40; 1,17] 0,1639	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,1839
Placebo	72	18 (25,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	28 (19,4)	1,69 [0,75; 3,80] 0,2016	1,56 [0,78; 3,12] 0,2132	0,07 [-0,03; 0,17] 0,1738
Placebo	72	9 (12,5)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0662; I ² = 70,4%		
CTAP101	285	52 (18,2)	0,97 [0,58; 1,62] 0,8987	0,97 [0,64; 1,48] 0,8986	-0,01 [-0,08; 0,07] 0,8991
Placebo	144	27 (18,8)			
Schwere UE					
CL-3001					
CTAP101	141	1 (0,7)	1,03 [0,03; 31,03] 0,9871	1,03 [0,03; 30,29] 0,9871	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9870
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	72	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4606; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	1 (0,4)	1,01 [0,03; 30,41] 0,9936	1,01 [0,03; 30,05] 0,9936	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9936
Placebo	144	0 (0,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
SUE					
CL-3001					
CTAP101	141	2 (1,4)	2,07 [0,09; 46,55] 0,6392	2,06 [0,09; 45,02] 0,6470	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6005
Placebo	72	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	144	1 (0,7)	0,50 [0,03; 8,05] 0,6154	0,50 [0,03; 7,88] 0,6222	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6527
Placebo	72	1 (1,4)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5030; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	3 (1,1)	1,52 [0,16; 14,76] 0,7155	1,52 [0,16; 14,44] 0,7176	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6967
Placebo	144	1 (0,7)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.6 (3)</p>					

In Tabelle 4-81 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ dargestellt. Im Vergleich zur Gesamtrate jeglicher UE werden hier nur die UE berücksichtigt, die nicht mit der Erkrankung im direkten Zusammenhang stehen.

Gesamtrate

In der Studie CL-3001 trat bei 17,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei 25,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,40; 1,17]; p = 0,1639).

In der Studie CL-3002 trat bei 19,4 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei 12,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,56 [0,78; 3,12]; p = 0,2132).

SUE

In der Studie CL-3001 trat bei 1,4 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei keinem der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,06 [0,09; 45,02]; $p = 0,6470$).

In der Studie CL-3002 trat bei 0,7 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei 1,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,03; 7,88]; $p = 0,6222$).

Schwere UE

In der Studie CL-3001 trat bei 0,7 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und bei keinem der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,03; 30,29]; $p = 0,9871$).

In der Studie CL-3002 trat bei keinem der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm bzw. im Placebo-Behandlungsarm ein nicht krankheitsbezogenes SUE auf.

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Gesamtrate der erkrankungsbezogenen UE, SUE und schwere UE“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Jegliche UE					
CL-3001					
CTAP101	115	16 (13,9)	0,43 [0,20; 0,92] 0,0277	0,51 [0,28; 0,93] 0,0290	-0,14 [-0,26; -0,01] 0,0383
Placebo	62	17 (27,4)			
CL-3002					
CTAP101	119	23 (19,3)	1,81 [0,73; 4,51] 0,1952	1,66 [0,75; 3,64] 0,2087	0,08 [-0,03; 0,18] 0,1638
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität^f: p-Wert = 0,0198; I² = 81,6%					
CTAP101	234	39 (16,7)	0,82 [0,46; 1,43] 0,4807	0,85 [0,54; 1,34] 0,4790	-0,03 [-0,12; 0,06] 0,4892
Placebo	122	24 (19,7)			
Schwere UE					
CL-3001					
CTAP101	115	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität^f: p-Wert = 0,4606; I² = 0,0 %					
CTAP101	234	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Placebo	122	0 (0,0)			
SUE					
CL-3001					
CTAP101	115	0 (0,0)	0,54 [0,01; 27,50] 0,7544	0,54 [0,01; 26,94] 0,7581	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,7746
Placebo	62	0 (0,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	1 (0,8)	1,02 [0,03; 30,75] 0,9923	1,02 [0,03; 29,88] 0,9923	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9923
Placebo	60	0 (0,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8109; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	1 (0,4)	1,05 [0,03; 31,44] 0,9788	1,05 [0,04; 30,99] 0,9788	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9786
Placebo	122	0 (0,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.6.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-82) und ITT-Population (Tabelle 4-81) für die Endpunkte zu den „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ sind gleichgerichtet.

In der Studie CL-3001 konnte für die PP-Population im Gegensatz zur ITT-Population für die Gesamtrate der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von CTAP101 gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,28; 0,93]; p = 0,0290). In der Studie CL-3002 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests für den Endpunkt „Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ zeigen, dass ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

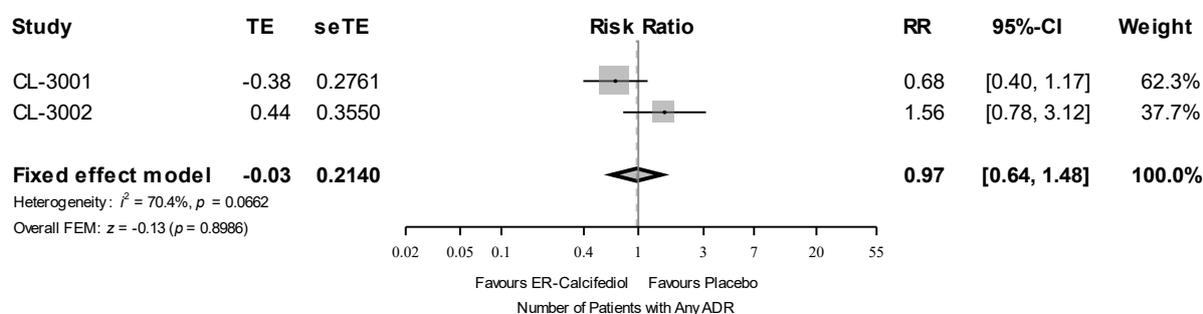
Die p-Werte und die I² der Heterogenitätstests für die Endpunkte „SUE und schwere UE ohne erkrankungsbezogene UE“ keinen Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse entsprechend rechtfertigt

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

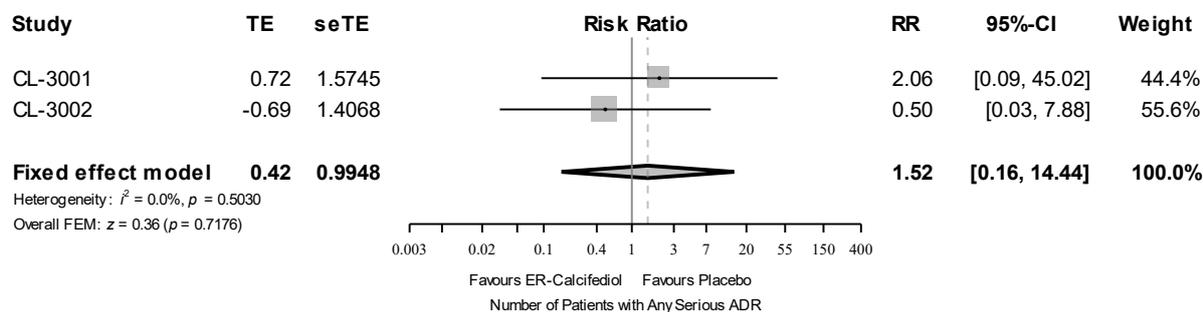
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE



Quelle: F12.4.4.1.6 (3)

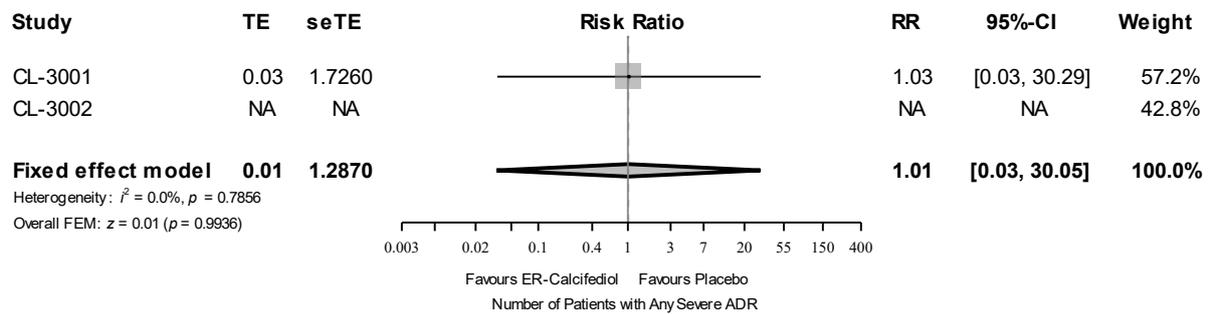
Abbildung 4-61: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE“ (ITT-Population)

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – SUE



Quelle: F12.4.4.1.6 (3)

Abbildung 4-62: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – SUE“ (ITT-Population)

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – schwere UE

Quelle: F12.4.4.1.6 (3)

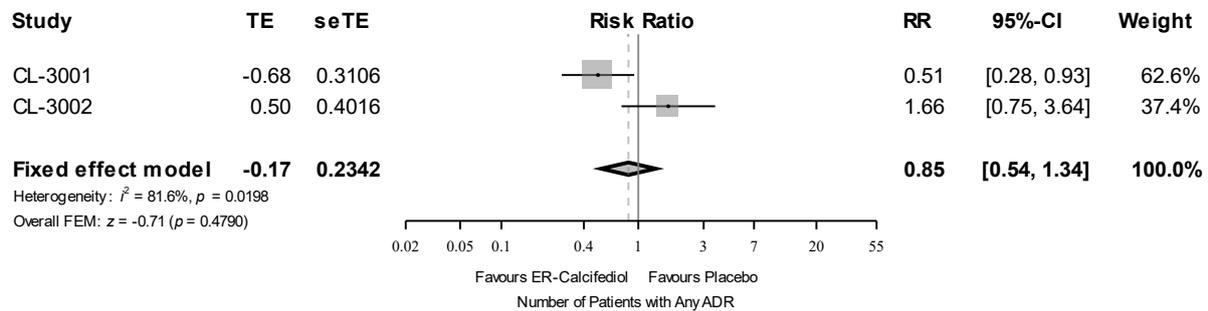
Abbildung 4-63: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – schwere UE“ (ITT-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE ($p = 0,0662$; $I^2 = 70,4\%$), SUE ($p = 0,5030$; $I^2 = 0,0\%$) und schwere UE ($p = 0,7856$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (jegliche UE, SUE, schwere UE)“ sind nicht gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-81).

Sensitivitätsanalyse

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE

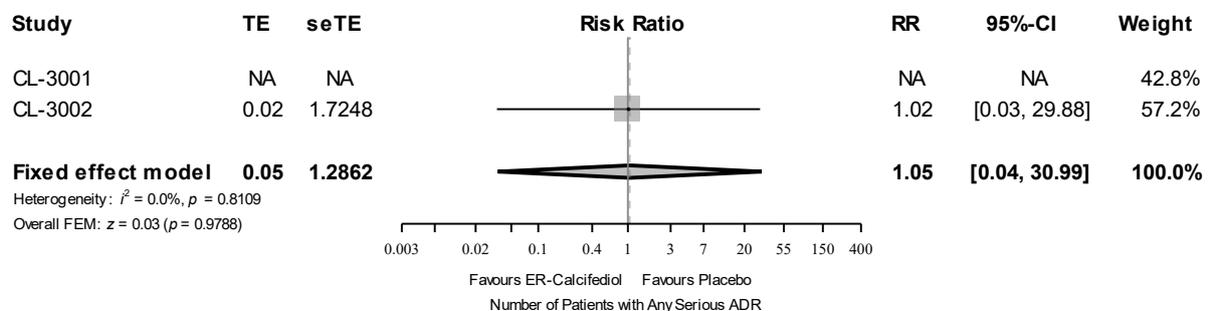


Quelle: F12.4.4.1.6.s10 (3)

Abbildung 4-64: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – jegliche UE ($p = 0,0198$; $I^2 = 81,6$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – SUE



Quelle: F12.4.4.1.6 (3)

Abbildung 4-65: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – SUE“ (PP-Population)

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – schwere UE

Study	TE	seTE	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight
CL-3001	NA	NA		NA	NA	NA
CL-3002	NA	NA		NA	NA	NA
Fixed effect model	NA	NA		NA	NA	NA
Heterogeneity: NA						
Overall FEM: NA						

Number of Patients with Any Severe ADR

Quelle: F12.4.4.1.6 (3)

Abbildung 4-66: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – schwere UE“ (PP-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „Anteil Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (SUE ($p = 0,8109$; $I^2 = 0,0\%$), schwere UE ($p = n. e.$; $I^2 = n. e.$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-78) und der ITT-Population (Tabelle 4-75) für den Endpunkt „UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“ sind überwiegend gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant.

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

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

4.3.1.3.4.2.4 Detaildarstellungen zu UE

4.3.1.3.4.2.4.1 UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Herzerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	11 (7,8)	0,59 [0,23; 1,50] 0,2661	0,62 [0,27; 1,44] 0,2679	-0,05 [-0,14; 0,04] 0,2969
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	11 (7,6)	1,41 [0,43; 4,58] 0,5702	1,38 [0,45; 4,17] 0,5735	0,02 [-0,05; 0,09] 0,5507
Placebo	72	4 (5,6)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2645; I ² = 19,7 %		
CTAP101	285	22 (7,7)	0,84 [0,41; 1,73] 0,6401	0,86 [0,44; 1,65] 0,6398	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,6478
Placebo	144	13 (9,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
CL-3001					
CTAP101	141	28 (19,9)	0,64 [0,33; 1,25] 0,1907	0,71 [0,43; 1,18] 0,1871	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,2056
Placebo	72	20 (27,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	26 (18,1)	2,05 [0,84; 4,97] 0,1085	1,86 [0,85; 4,07] 0,1223	0,08 [-0,01; 0,18] 0,0787
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0443; I ² = 75,3 %		
CTAP101	285	54 (18,9)	1,01 [0,61; 1,69] 0,9607	1,01 [0,67; 1,53] 0,9607	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9606
Placebo	144	27 (18,8)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
CL-3001					
CTAP101	141	19 (13,5)	0,59 [0,28; 1,25] 0,1654	0,65 [0,35; 1,20] 0,1647	-0,07 [-0,18; 0,04] 0,1876
Placebo	72	15 (20,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	17 (11,8)	0,74 [0,33; 1,68] 0,4739	0,77 [0,38; 1,56] 0,4727	-0,03 [-0,13; 0,06] 0,4892
Placebo	72	11 (15,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,7090; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	36 (12,6)	0,66 [0,38; 1,14] 0,1314	0,70 [0,44; 1,11] 0,1304	-0,05 [-0,13; 0,02] 0,1493
Placebo	144	26 (18,1)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	38 (27,0)	0,96 [0,51; 1,81] 0,8979	0,97 [0,61; 1,54] 0,8977	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,8982
Placebo	72	20 (27,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	33 (22,9)	1,04 [0,53; 2,05] 0,9085	1,03 [0,61; 1,74] 0,9087	0,01 [-0,11; 0,12] 0,9082
Placebo	72	16 (22,2)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8642; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	71 (24,9)	1,00 [0,63; 1,58] 0,9842	1,00 [0,70; 1,41] 0,9842	-0,00 [-0,09; 0,09] 0,9842
Placebo	144	36 (25,0)			
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
CL-3001					
CTAP101	141	17 (12,1)	1,84 [0,65; 5,20] 0,2462	1,74 [0,67; 4,52] 0,2580	0,05 [-0,03; 0,13] 0,2081
Placebo	72	5 (6,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	11 (7,6)	1,90 [0,51; 7,05] 0,3285	1,83 [0,53; 6,37] 0,3399	0,03 [-0,03; 0,10] 0,2827
Placebo	72	3 (4,2)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9458; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	28 (9,8)	1,85 [0,82; 4,17] 0,1321	1,77 [0,83; 3,78] 0,1414	0,04 [-0,01; 0,09] 0,1004
Placebo	144	8 (5,6)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Untersuchungen					
CL-3001					
CTAP101	141	17 (12,1)	0,85 [0,37; 1,97] 0,7038	0,87 [0,42; 1,80] 0,7032	-0,02 [-0,11; 0,08] 0,7092
Placebo	72	10 (13,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	14 (9,7)	1,00 [0,38; 2,60] 1,0000	1,00 [0,42; 2,37] 1,0000	0,00 [-0,08; 0,08] 1,0000
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8059; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	31 (10,9)	0,91 [0,49; 1,71] 0,7733	0,92 [0,53; 1,61] 0,7730	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,7759
Placebo	144	17 (11,8)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
CL-3001					
CTAP101	141	28 (19,9)	0,60 [0,31; 1,16] 0,1268	0,68 [0,42; 1,11] 0,1237	-0,09 [-0,22; 0,03] 0,1410
Placebo	72	21 (29,2)			
CL-3002					
CTAP101	144	25 (17,4)	0,95 [0,46; 2,00] 0,8994	0,96 [0,52; 1,77] 0,8993	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,9000
Placebo	72	13 (18,1)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3858; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	53 (18,6)	0,74 [0,45; 1,20] 0,2225	0,79 [0,54; 1,15] 0,2196	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,2351
Placebo	144	34 (23,6)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	24 (17,0)	0,44 [0,23; 0,85] 0,0130	0,53 [0,32; 0,88] 0,0129	-0,15 [-0,27; -0,02] 0,0186
Placebo	72	23 (31,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	22 (15,3)	0,75 [0,36; 1,56] 0,4386	0,79 [0,43; 1,44] 0,4365	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,4524
Placebo	72	14 (19,4)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3319; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	46 (16,1)	0,56 [0,34; 0,91] 0,0180	0,63 [0,43; 0,92] 0,0175	-0,10 [-0,18; -0,01] 0,0244
Placebo	144	37 (25,7)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems					
CL-3001					
CTAP101	141	12 (8,5)	0,42 [0,18; 0,98] 0,0406	0,47 [0,23; 0,98] 0,0439	-0,10 [-0,20; 0,00] 0,0616
Placebo	72	13 (18,1)			
CL-3002					
CTAP101	144	20 (13,9)	1,29 [0,54; 3,09] 0,5667	1,25 [0,58; 2,70] 0,5698	0,03 [-0,06; 0,12] 0,5539
Placebo	72	8 (11,1)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0718; I ² = 69,1 %					
CTAP101	285	32 (11,2)	0,74 [0,41; 1,34] 0,3186	0,77 [0,46; 1,29] 0,3175	-0,03 [-0,10; 0,03] 0,3357
Placebo	144	21 (14,6)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
CL-3001					
CTAP101	141	18 (12,8)	0,73 [0,33; 1,62] 0,4388	0,77 [0,39; 1,50] 0,4375	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,4544
Placebo	72	12 (16,7)			
CL-3002					
CTAP101	144	17 (11,8)	1,24 [0,49; 3,15] 0,6460	1,21 [0,53; 2,79] 0,6480	0,02 [-0,07; 0,11] 0,6364
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3992; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	35 (12,3)	0,92 [0,51; 1,68] 0,7876	0,93 [0,55; 1,57] 0,7873	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,7897
Placebo	144	19 (13,2)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
CL-3001					
CTAP101	141	9 (6,4)	0,48 [0,18; 1,26] 0,1289	0,51 [0,21; 1,23] 0,1341	-0,06 [-0,15; 0,03] 0,1652
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	15 (10,4)	1,28 [0,47; 3,45] 0,6261	1,25 [0,51; 3,09] 0,6283	0,02 [-0,06; 0,10] 0,6143
Placebo	72	6 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1640; I ² = 48,4 %					
CTAP101	285	24 (8,4)	0,79 [0,40; 1,56] 0,4972	0,81 [0,44; 1,49] 0,4966	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5103
Placebo	144	15 (10,4)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Gefäßerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	15 (10,6)	0,83 [0,35; 2,01] 0,6844	0,85 [0,39; 1,85] 0,6838	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6910
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	11 (7,6)	0,77 [0,28; 2,07] 0,6015	0,79 [0,32; 1,94] 0,6012	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,6143
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8955; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	26 (9,1)	0,80 [0,42; 1,55] 0,5129	0,82 [0,46; 1,48] 0,5122	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5247
Placebo	144	16 (11,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.1 (3)</p>					

In Tabelle 4-83 sind die Ergebnisse für „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, dargestellt.

Für die meisten „UE nach SOC - Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Gefäßerkrankungen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien CL-3001 und CL-3002.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der Studie CL-3001 wurden Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für 17,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 31,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88]; p = 0,0129).

In der Studie CL-3002 wurden Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für 15,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 19,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,43; 1,44]; p = 0,4365).

Erkrankungen des Nervensystems

In der Studie CL-3001 wurden Erkrankungen des Nervensystems für 8,5 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 18,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,47 [0,23; 0,98]; p = 0,0439).

In der Studie CL-3002 wurden Erkrankungen des Nervensystems für 13,9 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 11,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,25 [0,58; 2,70]; p = 0,5698).

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die „UE nach SOC - Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Gefäßerkrankungen“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand. Für das „UE nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bestand hingegen ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö					
CL-3001					
CTAP101	141	6 (4,3)	0,22 [0,08; 0,62] 0,0021	0,26 [0,10; 0,65] 0,0043	-0,12 [-0,22; -0,03] 0,0084
Placebo	72	12 (16,7)			
CL-3002					
CTAP101	144	6 (4,2)	6,26 [0,34; 113,68] 0,1571	6,04 [0,34; 106,68] 0,2195	0,03 [-0,00; 0,07] 0,0713
Placebo	72	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0401; I ² = 76,3 %		
CTAP101	285	12 (4,2)	0,48 [0,21; 1,11] 0,0793	0,51 [0,23; 1,10] 0,0841	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1117
Placebo	144	12 (8,3)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Harnwegsinfektion					
CL-3001					
CTAP101	141	7 (5,0)	0,32 [0,12; 0,89] 0,0230	0,36 [0,14; 0,90] 0,0290	-0,09 [-0,18; -0,00] 0,0458
Placebo	72	10 (13,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	7 (4,9)	1,18 [0,29; 4,69] 0,8189	1,17 [0,31; 4,38] 0,8193	0,01 [-0,05; 0,06] 0,8145
Placebo	72	3 (4,2)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1506; I ² = 51,6 %		
CTAP101	285	14 (4,9)	0,52 [0,24; 1,14] 0,0974	0,54 [0,26; 1,13] 0,1013	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1288
Placebo	144	13 (9,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.3 (3)</p>					

In Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse für „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, dargestellt.

Diarrhö

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse des PT - Diarrhö für 4,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 16,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,10; 0,65]; p = 0,0043).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse des PT - Diarrhö für 4,2 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für keinen der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 6,04 [0,34; 106,68]; p = 0,2195).

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für das „UE nach PT – Diarrhö“ ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Harnwegsinfektion

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse des PT - Harnwegsinfektion für 5,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 13,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 0,36 [0,14; 0,90]; p = 0,0290).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse des PT - Harnwegsinfektion für 4,9 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 4,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,31; 4,38]; p = 0,8193).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für das „UE nach PT – Harnwegsinfektion“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Herzerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	8 (7,0)	0,44 [0,16; 1,21] 0,1035	0,48 [0,19; 1,18] 0,1095	-0,08 [-0,17; 0,02] 0,1355
Placebo	62	9 (14,5)			
CL-3002					
CTAP101	119	7 (5,9)	1,81 [0,36; 9,01] 0,4613	1,76 [0,38; 8,24] 0,4699	0,03 [-0,04; 0,09] 0,4207
Placebo	60	2 (3,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1522; I^2 = 51,2 %		
CTAP101	234	15 (6,4)	0,69 [0,31; 1,55] 0,3697	0,71 [0,34; 1,50] 0,3705	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,3925
Placebo	122	11 (9,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
CL-3001					
CTAP101	115	21 (18,3)	0,55 [0,26; 1,13] 0,0991	0,63 [0,36; 1,09] 0,0976	-0,11 [-0,24; 0,03] 0,1131
Placebo	62	18 (29,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	23 (19,3)	2,16 [0,83; 5,62] 0,1099	1,93 [0,83; 4,49] 0,1256	0,09 [-0,01; 0,20] 0,0785
Placebo	60	6 (10,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0287; I^2 = 79,1 %		
CTAP101	234	44 (18,8)	0,95 [0,54; 1,65] 0,8431	0,96 [0,61; 1,49] 0,8429	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,8440
Placebo	122	24 (19,7)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
CL-3001					
CTAP101	115	15 (13,0)	0,47 [0,21; 1,04] 0,0593	0,54 [0,28; 1,03] 0,0607	-0,11 [-0,23; 0,01] 0,0758
Placebo	62	15 (24,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	14 (11,8)	1,01 [0,38; 2,65] 0,9846	1,01 [0,43; 2,37] 0,9847	0,00 [-0,10; 0,10] 0,9846
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2511; I ² = 24,1 %					
CTAP101	234	29 (12,4)	0,64 [0,35; 1,18] 0,1494	0,69 [0,41; 1,14] 0,1488	-0,06 [-0,14; 0,02] 0,1683
Placebo	122	22 (18,0)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	31 (27,0)	0,98 [0,49; 1,95] 0,9473	0,98 [0,59; 1,63] 0,9473	-0,00 [-0,14; 0,13] 0,9474
Placebo	62	17 (27,4)			
CL-3002					
CTAP101	119	28 (23,5)	1,01 [0,49; 2,10] 0,9767	1,01 [0,58; 1,77] 0,9767	0,00 [-0,13; 0,13] 0,9767
Placebo	60	14 (23,2)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9474; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	59 (25,2)	0,99 [0,60; 1,64] 0,9678	0,99 [0,68; 1,44] 0,9677	-0,00 [-0,10; 0,09] 0,9678
Placebo	122	31 (25,4)			
Untersuchungen					
CL-3001					
CTAP101	115	14 (12,2)	0,72 [0,30; 1,73] 0,4634	0,75 [0,36; 1,60] 0,4625	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,4783
Placebo	62	10 (16,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	11 (9,2)	1,12 [0,37; 3,39] 0,8403	1,11 [0,40; 3,05] 0,8406	0,01 [-0,08; 0,10] 0,8378
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5488; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	25 (10,7)	0,85 [0,43; 1,69] 0,6477	0,87 [0,48; 1,59] 0,6472	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,6539
Placebo	122	15 (12,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
CL-3001					
CTAP101	115	23 (20,0)	0,57 [0,28; 1,15] 0,1123	0,65 [0,39; 1,10] 0,1100	-0,11 [-0,24; 0,03] 0,1252
Placebo	62	19 (30,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	21 (17,6)	0,86 [0,39; 1,89] 0,7016	0,88 [0,47; 1,67] 0,7005	-0,02 [-0,15; 0,10] 0,7059
Placebo	60	12 (20,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4737; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	44 (18,8)	0,68 [0,40; 1,15] 0,1468	0,74 [0,49; 1,11] 0,1442	-0,07 [-0,16; 0,03] 0,1596
Placebo	122	31 (25,4)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	20 (17,4)	0,44 [0,22; 0,91] 0,0241	0,54 [0,31; 0,92] 0,0242	-0,15 [-0,28; -0,01] 0,0314
Placebo	62	20 (32,3)			
CL-3002					
CTAP101	119	20 (16,8)	0,66 [0,31; 1,43] 0,2933	0,72 [0,39; 1,32] 0,2905	-0,07 [-0,19; 0,06] 0,3114
Placebo	60	14 (23,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4843; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	40 (17,1)	0,53 [0,32; 0,90] 0,0174	0,61 [0,41; 0,92] 0,0170	-0,11 [-0,20; -0,01] 0,0232
Placebo	122	34 (27,9)			
Erkrankungen des Nervensystems					
CL-3001					
CTAP101	115	11 (9,6)	0,49 [0,20; 1,21] 0,1157	0,54 [0,25; 1,17] 0,1189	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,1423
Placebo	62	11 (17,7)			
CL-3002					
CTAP101	119	13 (10,9)	0,93 [0,35; 2,46] 0,8817	0,94 [0,39; 2,22] 0,8816	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8828
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3519; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	24 (10,3)	0,66 [0,34; 1,27] 0,2118	0,70 [0,39; 1,23] 0,2117	-0,04 [-0,12; 0,03] 0,2334
Placebo	122	18 (14,8)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	4 (3,5)	0,28 [0,08; 1,01] 0,0400	0,31 [0,09; 1,01] 0,0523	-0,08 [-0,16; 0,01] 0,0737
Placebo	62	7 (11,3)			
CL-3002					
CTAP101	119	5 (4,2)	1,27 [0,24; 6,76] 0,7772	1,26 [0,25; 6,31] 0,7781	0,01 [-0,05; 0,07] 0,7691
Placebo	60	2 (3,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1677; I ² = 47,5 %					
CTAP101	234	9 (3,8)	0,50 [0,19; 1,30] 0,1490	0,52 [0,21; 1,28] 0,1550	-0,04 [-0,09; 0,02] 0,1876
Placebo	122	9 (7,4)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
CL-3001					
CTAP101	115	15 (13,0)	0,78 [0,33; 1,86] 0,5739	0,81 [0,39; 1,69] 0,5729	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,5836
Placebo	62	10 (16,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	13 (10,9)	1,35 [0,46; 3,98] 0,5864	1,31 [0,49; 3,51] 0,5896	0,03 [-0,06; 0,12] 0,5710
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4414; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	28 (12,0)	0,97 [0,50; 1,89] 0,9279	0,97 [0,54; 1,75] 0,9279	-0,00 [-0,07; 0,07] 0,9282
Placebo	122	15 (12,3)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
CL-3001					
CTAP101	115	6 (5,2)	0,37 [0,12; 1,12] 0,0707	0,40 [0,15; 1,11] 0,0796	-0,08 [-0,17; 0,02] 0,1046
Placebo	62	8 (12,9)			
CL-3002					
CTAP101	119	12 (10,1)	1,01 [0,36; 2,84] 0,9859	1,01 [0,40; 2,55] 0,9859	0,00 [-0,09; 0,09] 0,9859
Placebo	60	6 (10,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1925; I ² = 41,1 %					
CTAP101	234	18 (7,7)	0,64 [0,31; 1,34] 0,2362	0,67 [0,35; 1,30] 0,2372	-0,04 [-0,10; 0,03] 0,2617
Placebo	122	14 (11,5)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Gefäßerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	12 (10,4)	0,79 [0,30; 2,04] 0,6207	0,81 [0,35; 1,87] 0,6201	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,6300
Placebo	62	8 (12,9)			
CL-3002					
CTAP101	119	6 (5,0)	0,40 [0,13; 1,25] 0,1069	0,43 [0,15; 1,23] 0,1157	-0,07 [-0,16; 0,02] 0,1502
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3597; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	18 (7,7)	0,59 [0,29; 1,23] 0,1552	0,63 [0,33; 1,20] 0,1569	-0,05 [-0,11; 0,02] 0,1816
Placebo	122	15 (12,3)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.1.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-85) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-84) für die „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“.

Wie in der ITT-Population traten auch in PP-Population der Studie CL-3001 mehr „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems“ bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm als im CTAP101-Behandlungsarm auf. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen für das „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems“ in der ITT-Population wurde jedoch nicht durch die Sensitivitätsanalyse der PP-Population bestätigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö					
CL-3001					
CTAP101	115	4 (3,5)	0,15 [0,05; 0,49] 0,0004	0,18 [0,06; 0,53] 0,0020	-0,16 [-0,26; -0,05] 0,0027
Placebo	62	12 (19,4)			
CL-3002					
CTAP101	119	6 (5,0)	6,37 [0,35; 116,02] 0,1530	6,10 [0,35; 107,42] 0,2166	0,04 [-0,00; -0,09] 0,0691
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0243; I ² = 80,3 %		
CTAP101	234	10 (4,3)	0,41 [0,17; 0,98] 0,0386	0,43 [0,19; 0,98] 0,0437	-0,06 [-0,11; 0,00] 0,0640
Placebo	122	12 (9,8)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Harnwegsinfektion					
CL-3001					
CTAP101	115	4 (3,5)	0,24 [0,07; 0,84] 0,0173	0,27 [0,08; 0,86] 0,0267	-0,99 [-0,18; -0,00] 0,0399
Placebo	62	8 (12,9)			
CL-3002					
CTAP101	119	7 (5,9)	1,81 [0,36; 9,01] 0,4613	1,76 [0,38; 8,24] 0,4699	0,03 [-0,04; 0,09] 0,4207
Placebo	60	2 (3,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0562; I ² = 72,6 %		
CTAP101	234	11 (4,7)	0,55 [0,23; 1,34] 0,1839	0,57 [0,25; 1,31] 0,1881	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,2188
Placebo	122	10 (8,2)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Gefäßerkrankungen					
Bluthochdruck					
CL-3001					
CTAP101	115	8 (7,0)	1,08 [0,31; 3,75] 0,8986	1,08 [0,34; 3,44] 0,8987	0,01 [-0,07; 0,08] 0,8975
Placebo	62	4 (6,5)			
CL-3002					
CTAP101	119	4 (3,4)	0,31 [0,08; 1,16] 0,0679	0,34 [0,10; 1,15] 0,0815	-0,07 [-0,15; 0,02] 0,1149
Placebo	60	6 (10,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1759; I ² = 45,4 %		
CTAP101	234	12 (5,1)	0,61 [0,25; 1,44] 0,2538	0,63 [0,28; 1,41] 0,2566	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,2853
Placebo	122	10 (8,2)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.3.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-86) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-84) für „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“.

In der PP-Population trat zusätzlich zu den „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Diarrhöe und Harnwegsinfektion“, die auch in der ITT-Population bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, das „UE nach PT – Bluthochdruck“ auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren in der Studie CL-3001 und CL-3002 nicht statistisch signifikant.

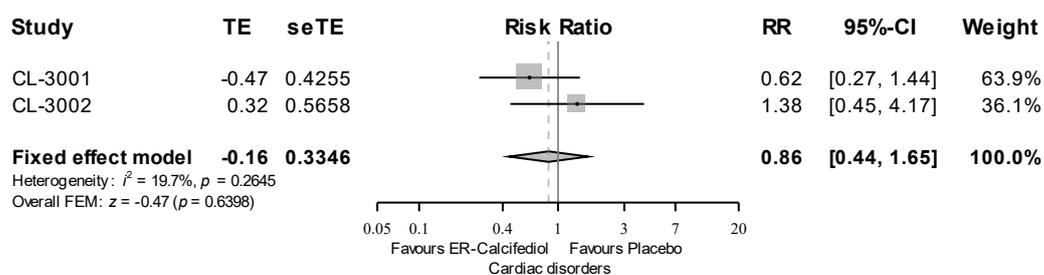
Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

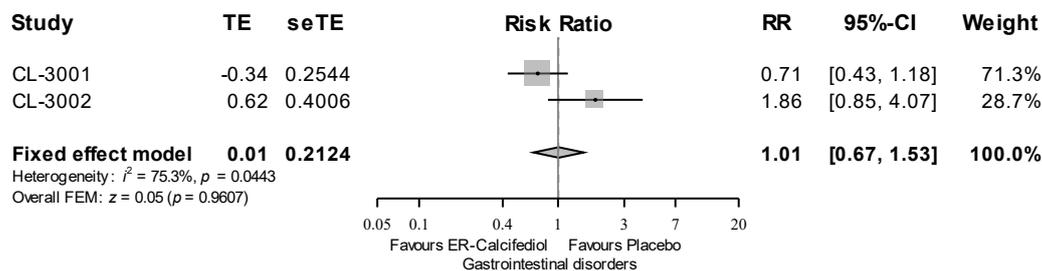
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Herzerkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

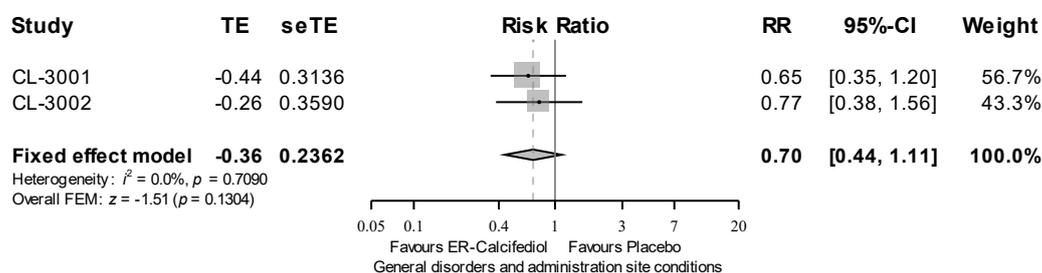
Abbildung 4-67: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – SOC Herzerkrankungen“ (ITT-Population)

UE nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen

Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-68: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Anteil Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen“ (ITT-Population)

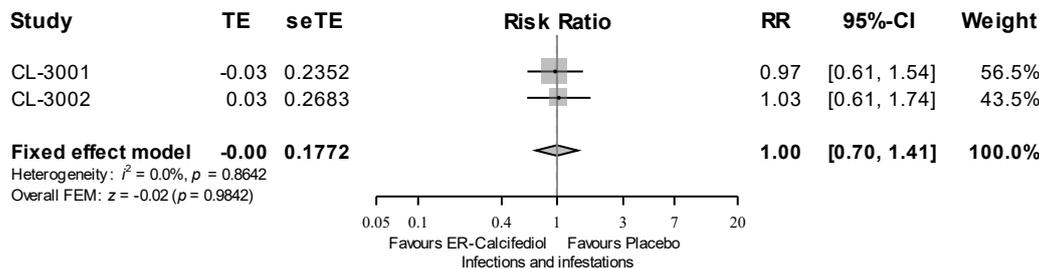
Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen ($p = 0,0443$; $I^2 = 75,3\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

UE nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-69: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ITT-Population)

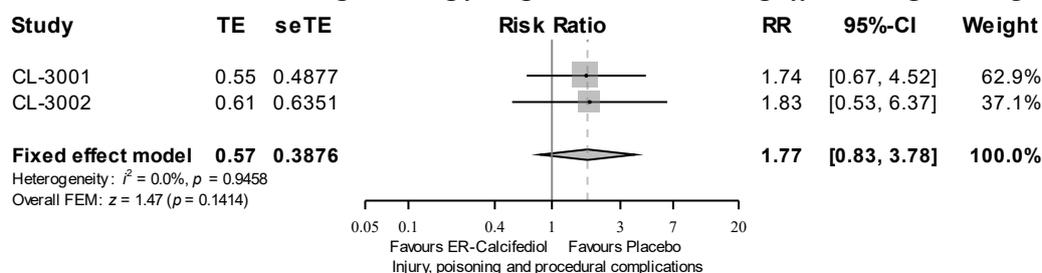
UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-70: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ITT-Population)

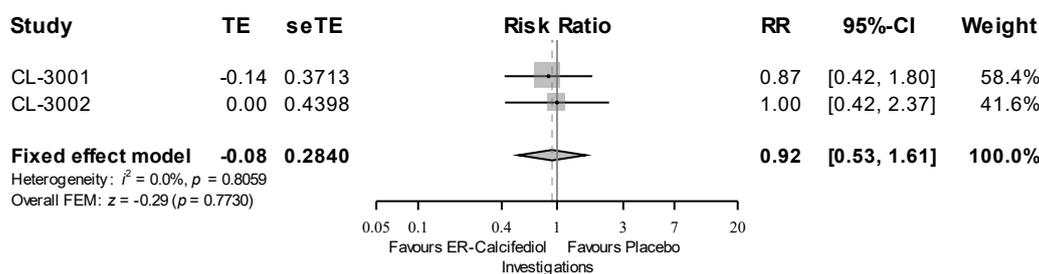
UE nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-71: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (ITT-Population)

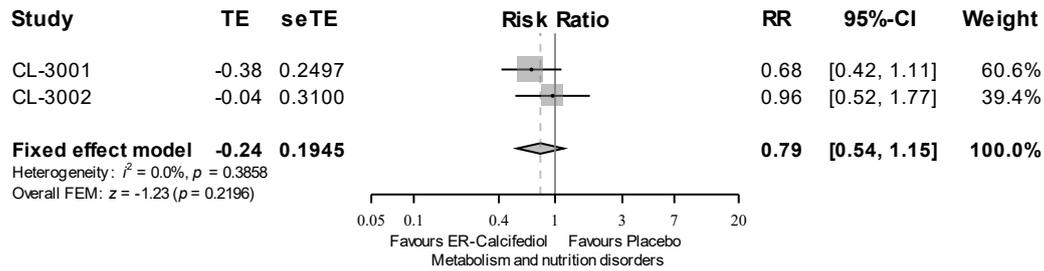
UE nach SOC - Untersuchungen



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-72: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Untersuchungen“ (ITT-Population)

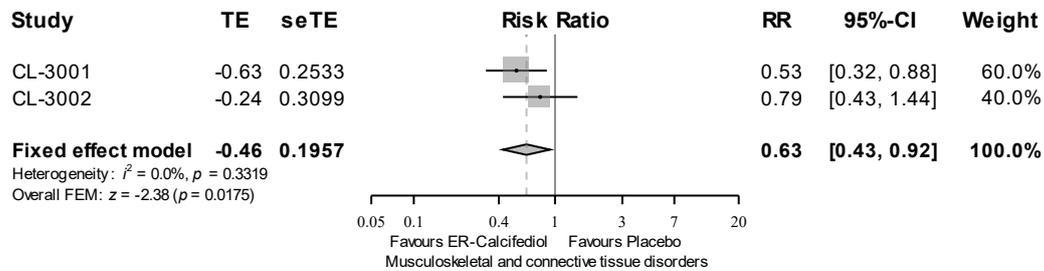
UE nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-73: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (ITT-Population)

UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

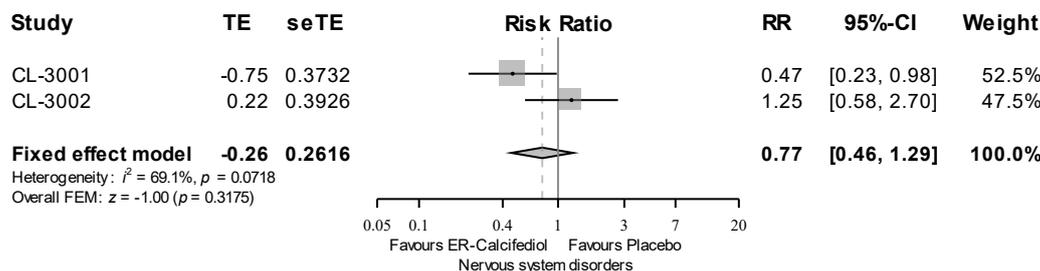


Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-74: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (ITT-Population)

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,92]; $p = 0,0175$) zugunsten von CTAP101.

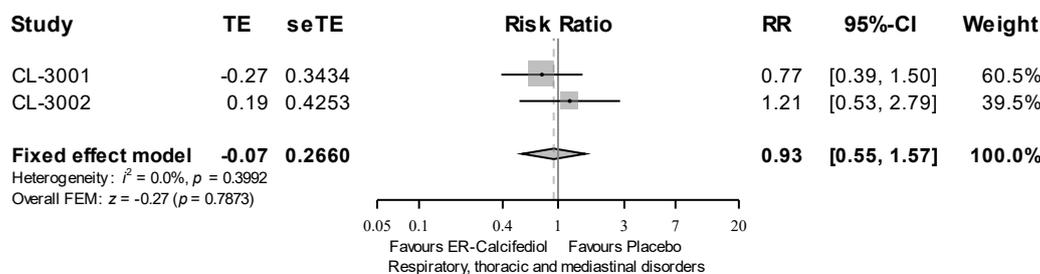
UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-75: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (ITT-Population)

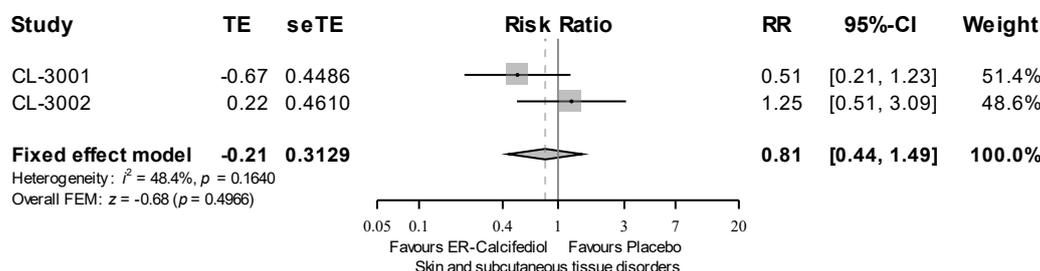
UE nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-76: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (ITT-Population)

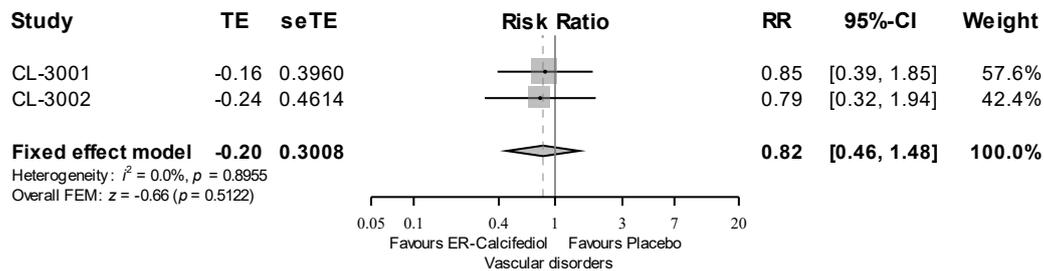
UE nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

Abbildung 4-77: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (ITT-Population)

Gefäßerkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.1 (3)

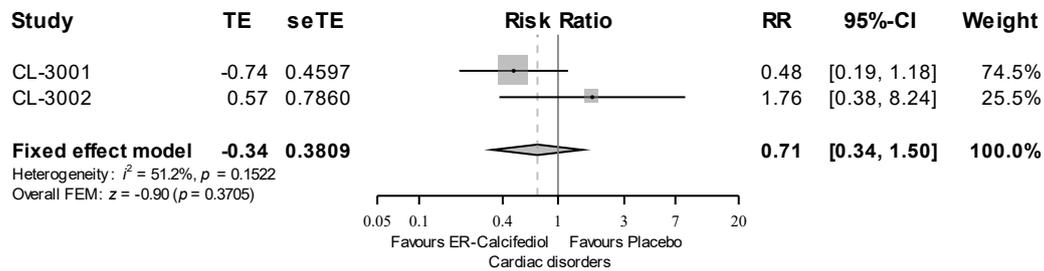
Abbildung 4-78: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gefäßerkrankungen“ (ITT-Population)

Die p-Werte und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Herzerkrankungen ($p = 0,2645$; $I^2 = 19,7\%$), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,7090$; $I^2 = 0,0\%$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,8642$; $I^2 = 0,0\%$), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ($p = 0,9458$; $I^2 = 0,0\%$), Untersuchungen ($p = 0,8059$; $I^2 = 0,0\%$), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ($p = 0,3858$; $I^2 = 0,0\%$), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ($p = 0,3319$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen des Nervensystems ($p = 0,0718$; $I^2 = 69,1\%$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ($p = 0,3992$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ($p = 0,1640$; $I^2 = 48,4\%$) und Gefäßerkrankungen ($p = 0,8955$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für die Endpunkte „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, sind überwiegend gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind, mit Ausnahme des „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-83).

Sensitivitätsanalyse

UE nach SOC - Herzerkrankungen

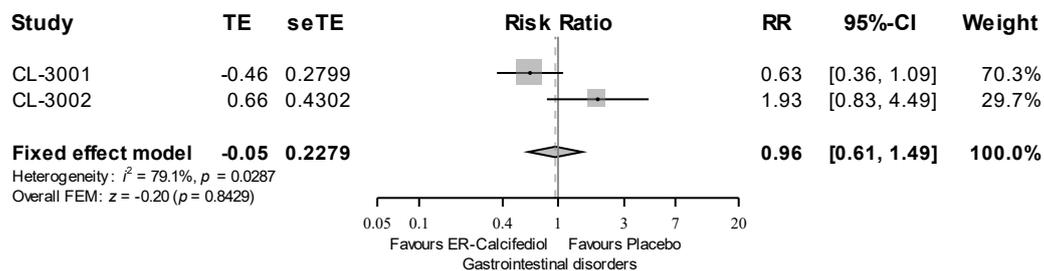


Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-79: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Herzerkrankungen (PP-Population)“

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-79) und ITT-Population (Abbildung 4-67) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen



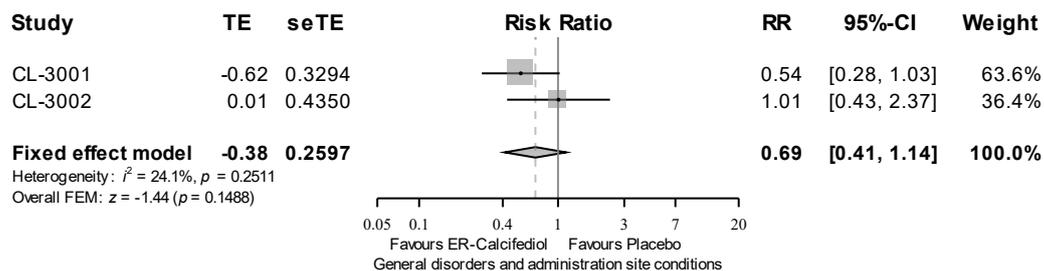
Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-80: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen (PP-Population)“

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gastrointestinale Erkrankungen ($p = 0,0287$; $I^2 = 79,1\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-80) und ITT-Population (Abbildung 4-68) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

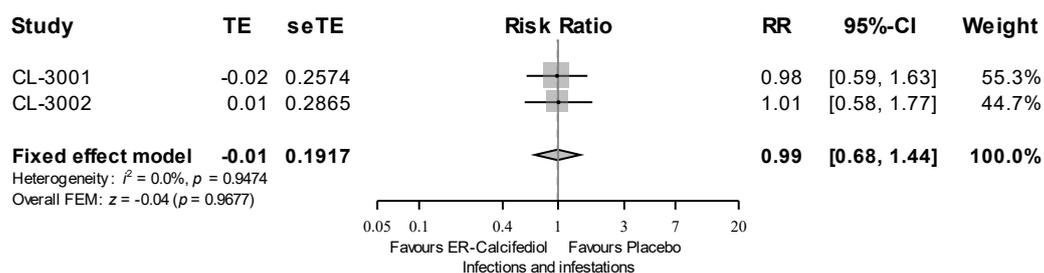


Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-81: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-81) und ITT-Population (Abbildung 4-69) sind gleichgerichtet.

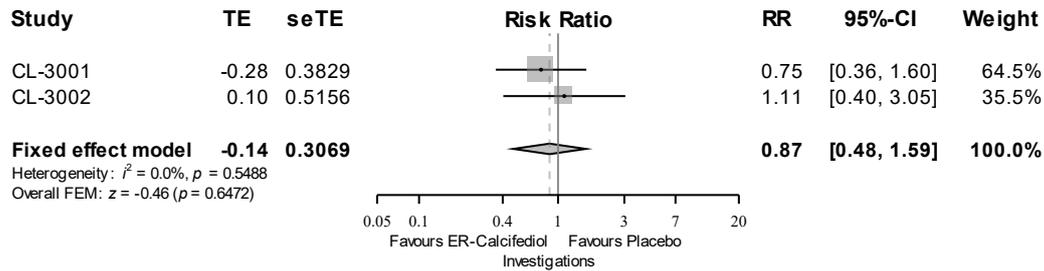
UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-82: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (PP-Population)

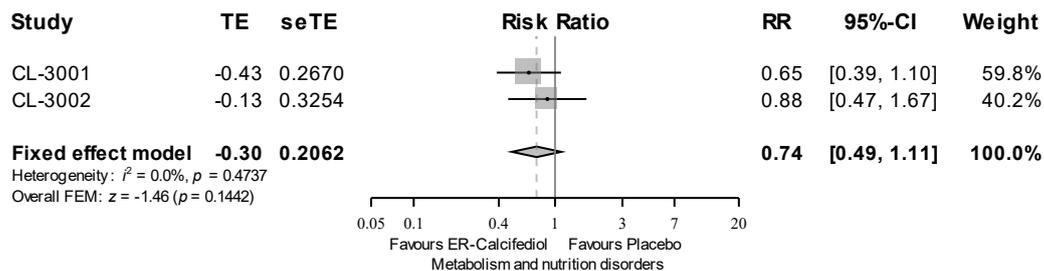
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-82) und ITT-Population (Abbildung 4-70) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Untersuchungen

Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-83: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Untersuchungen“ (PP-Population)

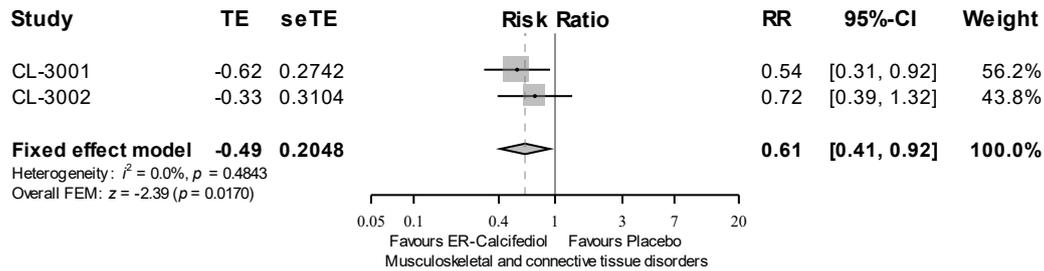
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-83) und ITT-Population (Abbildung 4-72) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-84: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (PP-Population)

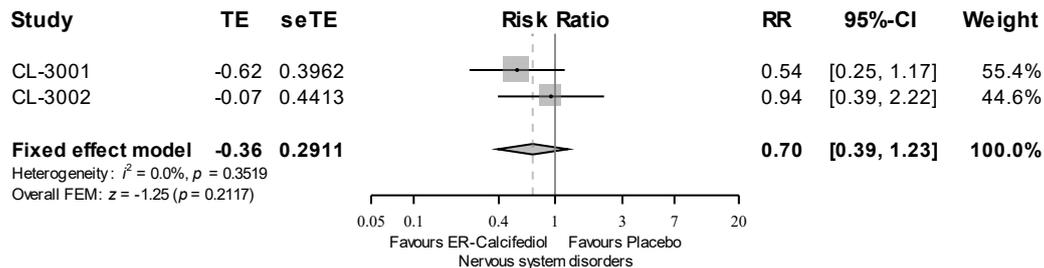
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-84) und ITT-Population (Abbildung 4-73) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-85: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-85) und ITT-Population (Abbildung 4-74) sind gleichgerichtet.

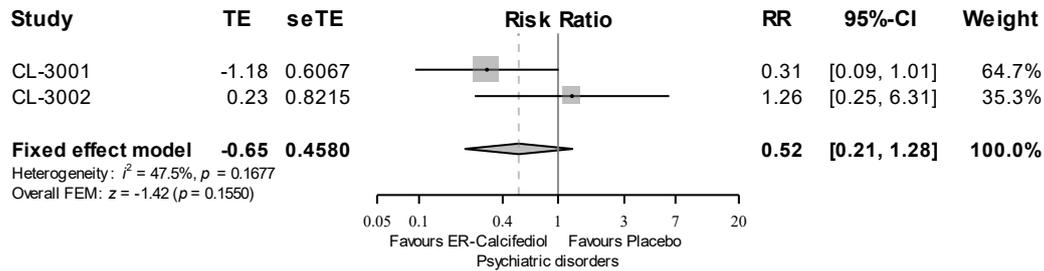
UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems

Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-86: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-86) und ITT-Population (Abbildung 4-75) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Psychiatrische Erkrankungen

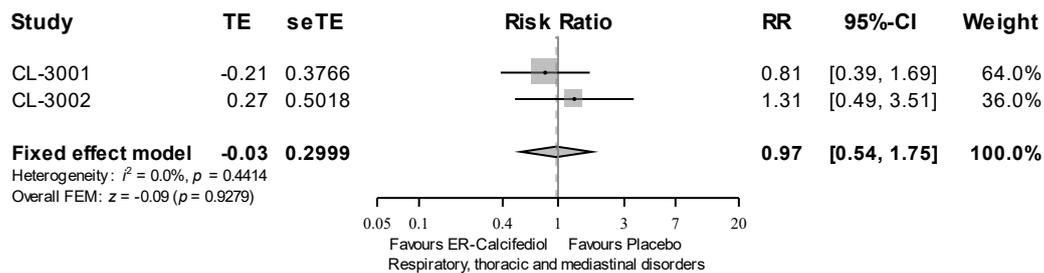


Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-87: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Psychiatrische Erkrankungen (PP-Population)“

„UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Psychiatrische Erkrankungen“ traten nur in der PP-Population auf.

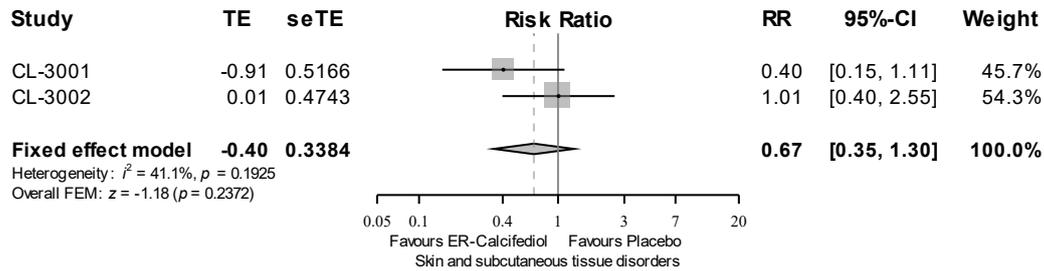
UE nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-88: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (PP-Population)

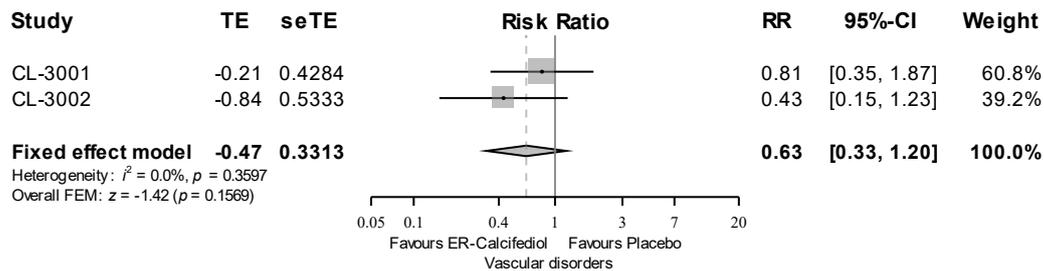
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-88) und ITT-Population (Abbildung 4-76) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-89: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-89) und ITT-Population (Abbildung 4-77) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Gefäßerkrankungen

Quelle: F12.4.4.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-90: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Gefäßerkrankungen (PP-Population)“

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-90) und ITT-Population (Abbildung 4-78) sind gleichgerichtet.

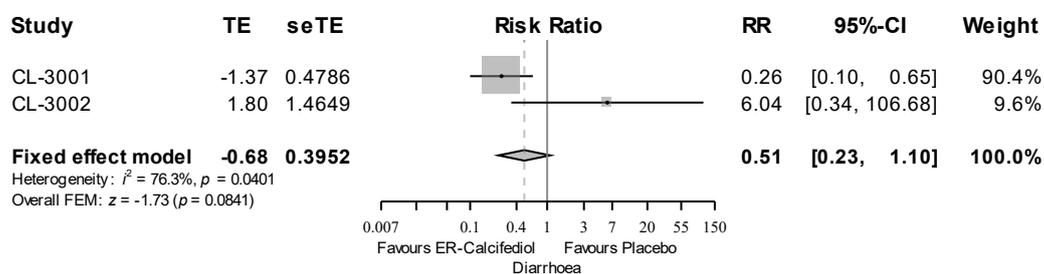
Die p-Werte und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Herzerkrankungen ($p = 0,1522$; $I^2 = 51,2\%$), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,2511$; $I^2 = 24,1\%$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,9474$; $I^2 = 0,0\%$), Untersuchungen ($p = 0,5488$; $I^2 = 0,0\%$), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ($p = 0,4737$; $I^2 = 0,0\%$), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ($p = 0,4843$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen des Nervensystems ($p = 0,3519$; $I^2 = 0,0\%$), Psychiatrische Erkrankungen ($p = 0,1677$; $I^2 = 47,5\%$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ($p = 0,4414$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ($p = 0,1925$; $I^2 = 41,1\%$) und Gefäßerkrankungen ($p = 0,3597$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Tabelle 4-84) und ITT-Population (Tabelle 4-83) sind für die Endpunkte „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, sind gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind, mit Ausnahme des „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, statistisch nicht signifikant.

„UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ traten nur bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm in der ITT-Population und nicht in der PP-Population auf. „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Psychiatrische Erkrankungen“ traten nur bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm in der PP-Population und nicht in der ITT-Population auf.

UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

UE nach PT - Diarrhö

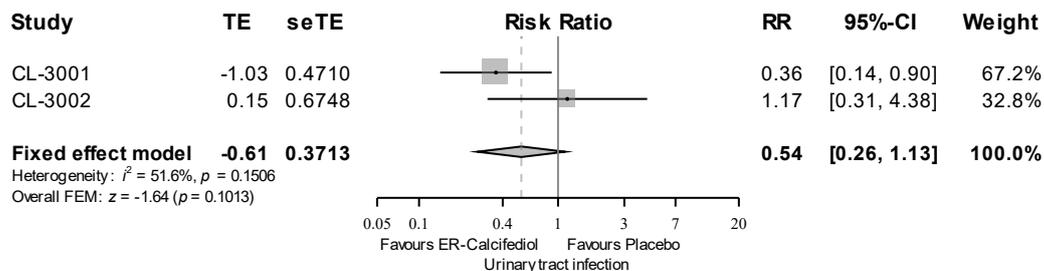


Quelle: F12.4.4.1.3. (3)

Abbildung 4-91: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Diarrhö (ITT-Population)“

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT -Diarrhö (p = 0,0401; $I^2 = 76,3\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

UE nach PT - Harnwegsinfektion



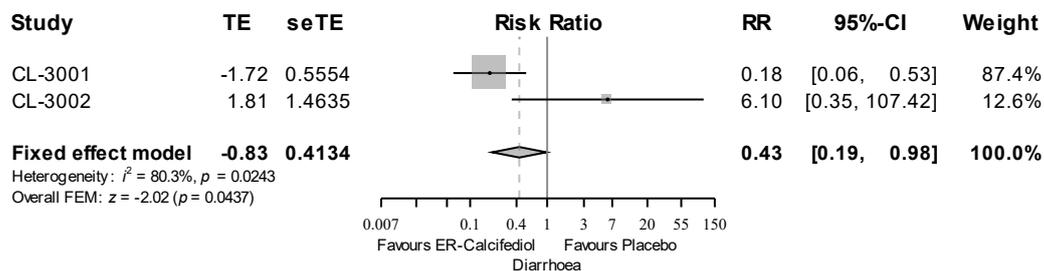
Quelle: F12.4.4.1.3. (3)

Abbildung 4-92: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Harnwegsinfektion“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Harnwegsinfektion (p = 0,1506; $I^2 = 51,6\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Sensitivitätsanalyse

UE nach PT - Diarrhö



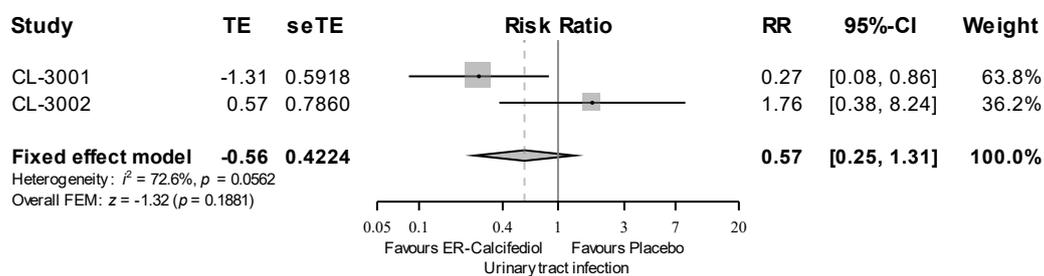
Quelle: F12.4.4.1.3.s10 (3)

Abbildung 4-93: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Diarrhö (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Diarrhö (p = 0,0243; $I^2 = 80,3\%$) ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für das „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT – Diarrhö“ war in der PP-Population (Abbildung 4-93), im Gegensatz zur ITT-Population (Abbildung 4-91), statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,98]; p = 0,0437).

UE nach PT - Harnwegsinfektion

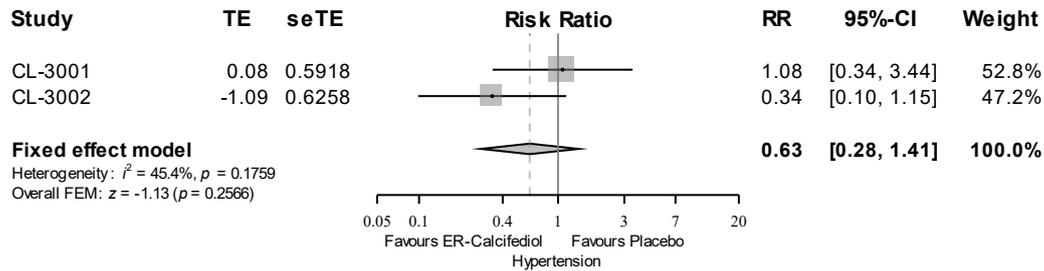


Quelle: F12.4.4.1.3.s10 (3)

Abbildung 4-94: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Harnwegsinfektion (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Harnwegsinfektion (p = 0,0562; $I^2 = 72,6\%$) keine Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-94) und ITT-Population (Abbildung 4-92) sind gleichgerichtet.

UE nach PT - Bluthochdruck

Quelle: F12.4.4.1.3.s10 (3)

Abbildung 4-95: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Bluthochdruck (PP-Population)“

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT - Bluthochdruck“ ($p = 0,1759$; $I^2 = 45,4\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

„UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT – Bluthochdruck“ trat nur in der PP-Population (Abbildung 4-95) und nicht in der ITT-Population bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf.

4.3.1.3.4.2.4.2 SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	8 (5,7)	1,38 [0,36; 5,38] 0,6383	1,36 [0,37; 4,98] 0,6406	0,02 [-0,04; 0,07] 0,6219
Placebo	72	3 (4,2)			
CL-3002					
CTAP101	144	5 (3,5)	0,83 [0,19; 3,56] 0,7989	0,83 [0,20; 3,39] 0,7990	-0,01 [-0,06; 0,05] 0,8045
Placebo	72	3 (4,2)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,6144; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	13 (4,6)	1,10 [0,41; 2,95] 0,8511	1,09 [0,42; 2,82] 0,8513	0,00 [-0,04; 0,04] 0,8490
Placebo	144	6 (4,2)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.8.1.1 (3)</p>					

In Tabelle 4-87 sind die Ergebnisse für „SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten der ITT-Population in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, dargestellt.

Für das „UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Studien CL-3001 und CL-3002.

Der p-Wert und das I² der Heterogenitätstests zeigten, dass für das „UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Es traten keine SUE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten der ITT-Population in einem Behandlungsarm auf.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems					
CL-3001					
CTAP101	115	2 (1,7)	1,08 [0,10; 12,15] 0,9505	1,08 [0,10; 11,66] 0,9505	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9500
Placebo	62	1 (1,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	2 (1,7)	0,32 [0,05; 2,00] 0,2033	0,34 [0,06; 1,96] 0,2253	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,2765
Placebo	60	3 (5,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4405; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	4 (1,7)	0,51 [0,13; 2,09] 0,3430	0,52 [0,13; 2,05] 0,3509	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3889
Placebo	122	4 (3,3)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.8.1.1.s10 (3)</p>					

In Tabelle 4-88 sind die Ergebnisse für „SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten der PP-Population in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, dargestellt.

Für das „UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Studien CL-3001 und CL-3002.

Der p-Wert und das I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für das „UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

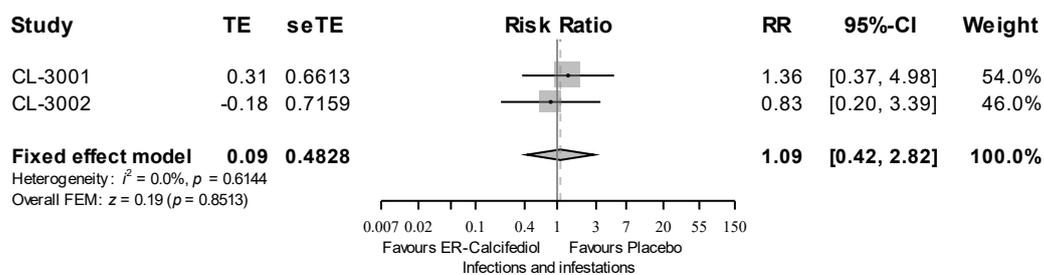
Es traten keine SUE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten der PP-Population in einem Behandlungsarm auf.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen



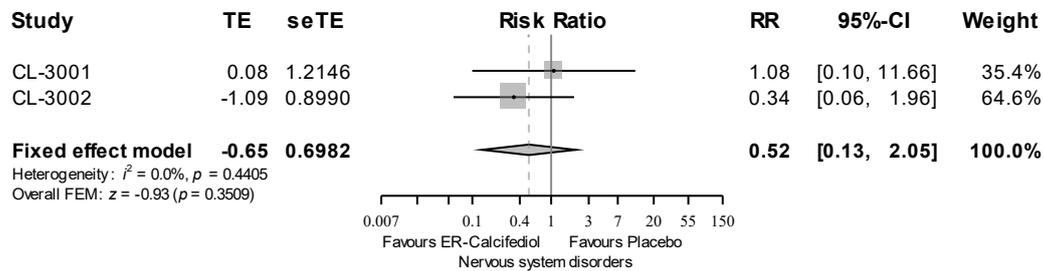
Quelle: F12.4.8.1.1. (3)

Abbildung 4-96: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „SUE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „SUE nach SOC, – Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,6144$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Sensitivitätsanalyse

UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems



Quelle: F12.4.8.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-97: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „SUE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „SUE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,4405$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.4.2.4.3 Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Es traten keine schweren UE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten der ITT- und PP-Population in einem Behandlungsarm auf.

4.3.1.3.4.2.4.4 UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Herzerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	11 (7,8)	0,59 [0,23; 1,50] 0,2661	0,62 [0,27; 1,44] 0,2679	-0,05 [-0,14; 0,04] 0,2969
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	11 (7,6)	1,41 [0,43; 4,58] 0,5702	1,38 [0,45; 4,17] 0,5735	0,02 [-0,05; 0,09] 0,5507
Placebo	72	4 (5,6)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2645; I ² = 19,7 %		
CTAP101	285	22 (7,7)	0,84 [0,41; 1,73] 0,6401	0,86 [0,44; 1,65] 0,6398	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,6478
Placebo	144	13 (9,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
CL-3001					
CTAP101	141	28 (19,9)	0,64 [0,33; 1,25] 0,1907	0,71 [0,43; 1,18] 0,1871	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,2056
Placebo	72	20 (27,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	26 (18,1)	2,05 [0,84; 4,97] 0,1085	1,86 [0,85; 4,07] 0,1223	0,08 [-0,01; 0,18] 0,0787
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0443; I ² = 75,3 %		
CTAP101	285	54 (18,9)	1,01 [0,61; 1,69] 0,9607	1,01 [0,67; 1,53] 0,9607	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9606
Placebo	144	27 (18,8)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
CL-3001					
CTAP101	141	19 (13,5)	0,59 [0,28; 1,25] 0,1654	0,65 [0,35; 1,20] 0,1647	-0,07 [-0,18; 0,04] 0,1876
Placebo	72	15 (20,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	17 (11,8)	0,74 [0,33; 1,68] 0,4739	0,77 [0,38; 1,56] 0,4727	-0,03 [-0,13; 0,06] 0,4892
Placebo	72	11 (15,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,7090; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	36 (12,6)	0,66 [0,38; 1,14] 0,1314	0,70 [0,44; 1,11] 0,1304	-0,05 [-0,13; 0,02] 0,1493
Placebo	144	26 (18,1)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	38 (27,0)	0,96 [0,51; 1,81] 0,8979	0,97 [0,61; 1,54] 0,8977	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,8982
Placebo	72	20 (27,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	33 (22,9)	1,04 [0,53; 2,05] 0,9085	1,03 [0,61; 1,74] 0,9087	0,01 [-0,11; 0,12] 0,9082
Placebo	72	16 (22,2)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8642; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	71 (24,9)	1,00 [0,63; 1,58] 0,9842	1,00 [0,70; 1,41] 0,9842	-0,00 [-0,09; 0,09] 0,9842
Placebo	144	36 (25,0)			
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
CL-3001					
CTAP101	141	17 (12,1)	1,84 [0,65; 5,20] 0,2462	1,74 [0,67; 4,52] 0,2580	0,05 [-0,03; 0,13] 0,2081
Placebo	72	5 (6,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	11 (7,6)	1,90 [0,51; 7,05] 0,3285	1,83 [0,53; 6,37] 0,3399	0,03 [-0,03; 0,10] 0,2827
Placebo	72	3 (4,2)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9458; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	28 (9,8)	1,85 [0,82; 4,17] 0,1321	1,77 [0,83; 3,78] 0,1414	0,04 [-0,01; 0,09] 0,1004
Placebo	144	8 (5,6)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Untersuchungen					
CL-3001					
CTAP101	141	17 (12,1)	0,85 [0,37; 1,97] 0,7038	0,87 [0,42; 1,80] 0,7032	-0,02 [-0,11; 0,08] 0,7092
Placebo	72	10 (13,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	14 (9,7)	1,00 [0,38; 2,60] 1,0000	1,00 [0,42; 2,37] 1,0000	0,00 [-0,08; 0,08] 1,0000
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8059; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	31 (10,9)	0,91 [0,49; 1,71] 0,7733	0,92 [0,53; 1,61] 0,7730	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,7759
Placebo	144	17 (11,8)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
CL-3001					
CTAP101	141	28 (19,9)	0,60 [0,31; 1,16] 0,1268	0,68 [0,42; 1,11] 0,1237	-0,09 [-0,22; 0,03] 0,1410
Placebo	72	21 (29,2)			
CL-3002					
CTAP101	144	25 (17,4)	0,95 [0,46; 2,00] 0,8994	0,96 [0,52; 1,77] 0,8993	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,9000
Placebo	72	13 (18,1)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3858; I ² = 53,3 %					
CTAP101	285	53 (18,6)	0,74 [0,45; 1,20] 0,2225	0,79 [0,54; 1,15] 0,2196	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,2351
Placebo	144	34 (23,6)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	24 (17,0)	0,44 [0,23; 0,85] 0,0130	0,53 [0,32; 0,88] 0,0129	-0,15 [-0,27; -0,02] 0,0186
Placebo	72	23 (31,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	22 (15,3)	0,75 [0,36; 1,56] 0,4386	0,79 [0,43; 1,44] 0,4365	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,4524
Placebo	72	14 (19,4)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3319; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	46 (16,1)	0,56 [0,34; 0,91] 0,0180	0,63 [0,43; 0,92] 0,0175	-0,10 [-0,18; -0,01] 0,0244
Placebo	144	37 (25,7)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems					
CL-3001					
CTAP101	141	12 (8,5)	0,42 [0,18; 0,98] 0,0406	0,47 [0,23; 0,98] 0,0439	-0,10 [-0,20; 0,00] 0,0616
Placebo	72	13 (18,1)			
CL-3002					
CTAP101	144	20 (13,9)	1,29 [0,54; 3,09] 0,5667	1,25 [0,58; 2,70] 0,5698	0,03 [-0,06; 0,12] 0,5539
Placebo	72	8 (11,1)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0718; I ² = 69,1 %					
CTAP101	285	32 (11,2)	0,74 [0,41; 1,34] 0,3186	0,77 [0,46; 1,29] 0,3175	-0,03 [-0,10; 0,03] 0,3357
Placebo	144	21 (14,6)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
CL-3001					
CTAP101	141	11 (7,8)	1,13 [0,38; 3,40] 0,8224	1,12 [0,41; 3,11] 0,8228	0,01 [-0,06; 0,08] 0,8193
Placebo	72	5 (6,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	12 (8,3)	0,84 [0,32; 2,25] 0,7341	0,86 [0,35; 2,08] 0,7337	-0,01 [-0,10; 0,07] 0,7398
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,6948; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	23 (8,1)	0,97 [0,47; 2,00] 0,9251	0,97 [0,50; 1,89] 0,9251	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,9254
Placebo	144	12 (8,3)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
CL-3001					
CTAP101	141	18 (12,8)	0,73 [0,33; 1,62] 0,4388	0,77 [0,39; 1,50] 0,4375	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,4544
Placebo	72	12 (16,7)			
CL-3002					
CTAP101	144	17 (11,8)	1,24 [0,49; 3,15] 0,6460	1,21 [0,53; 2,79] 0,6480	0,02 [-0,07; 0,11] 0,6364
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3992; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	35 (12,3)	0,92 [0,51; 1,68] 0,7876	0,93 [0,55; 1,57] 0,7873	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,7897
Placebo	144	19 (13,2)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
CL-3001					
CTAP101	141	9 (6,4)	0,48 [0,18; 1,26] 0,1289	0,51 [0,21; 1,23] 0,1341	-0,06 [-0,15; 0,03] 0,1652
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	15 (10,4)	1,28 [0,47; 3,45] 0,6261	1,25 [0,51; 3,09] 0,6283	0,02 [-0,06; 0,10] 0,6143
Placebo	72	6 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1640; I ² = 48,4 %					
CTAP101	285	24 (8,4)	0,79 [0,40; 1,56] 0,4972	0,81 [0,44; 1,49] 0,4966	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5103
Placebo	144	15 (10,4)			
Gefäßerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	141	15 (10,6)	0,83 [0,35; 2,01] 0,6844	0,85 [0,39; 1,85] 0,6838	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6910
Placebo	72	9 (12,5)			
CL-3002					
CTAP101	144	11 (7,6)	0,77 [0,28; 2,07] 0,6015	0,79 [0,32; 1,94] 0,6012	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,6143
Placebo	72	7 (9,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,8955; I ² = 0,0 %					
CTAP101	285	26 (9,1)	0,80 [0,42; 1,55] 0,5129	0,82 [0,46; 1,48] 0,5122	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5247
Placebo	144	16 (11,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.2 (3)</p>					

In Tabelle 4-89 sind die Ergebnisse für „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, dargestellt.

Für die meisten „UE nach SOC - Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Gefäßerkrankungen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien CL-3001 und CL-3002.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse der SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für 17,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 31,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88]; p = 0,0129).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse der SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für 15,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 19,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,43; 1,44]; p = 0,4365).

Erkrankungen des Nervensystems

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse der SOC - Erkrankungen des Nervensystems für 8,5 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 18,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,47 [0,23; 0,98]; p = 0,0439).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse der SOC - Erkrankungen des Nervensystems für 13,9 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 11,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,25 [0,58; 2,70]; p = 0,5698).

Die p-Werte und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die „UE nach SOC - Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Gefäßerkrankungen“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Für das „UE nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bestand hingegen ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö					
CL-3001					
CTAP101	141	6 (4,3)	0,22 [0,08; 0,62] 0,0021	0,26 [0,10; 0,65] 0,0043	-0,12 [-0,22; -0,03] 0,0084
Placebo	72	12 (16,7)			
CL-3002					
CTAP101	144	6 (4,2)	6,26 [0,34; 113,68] 0,1571	6,04 [0,34; 106,68] 0,2195	0,03 [-0,00; 0,07] 0,0713
Placebo	72	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0401; I ² = 76,3 %		
CTAP101	285	12 (4,2)	0,48 [0,21; 1,11] 0,0793	0,51 [0,23; 1,10] 0,0841	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1117
Placebo	144	12 (8,3)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Harnwegsinfektion					
CL-3001					
CTAP101	141	7 (5,0)	0,32 [0,12; 0,89] 0,0230	0,36 [0,14; 0,90] 0,0290	-0,09 [-0,18; -0,00] 0,0458
Placebo	72	10 (13,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	7 (4,9)	1,18 [0,29; 4,69] 0,8189	1,17 [0,31; 4,38] 0,8193	0,01 [-0,05; 0,06] 0,8145
Placebo	72	3 (4,2)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1506; I ² = 51,6 %		
CTAP101	285	14 (4,9)	0,52 [0,24; 1,14] 0,0974	0,54 [0,26; 1,13] 0,1013	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1288
Placebo	144	13 (9,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Gefäßerkrankungen					
Bluthochdruck					
CL-3001					
CTAP101	141	10 (7,1)	1,02 [0,34; 3,11] 0,9682	1,02 [0,36; 2,88] 0,9682	0,00 [-0,07; 0,07] 0,9681
Placebo	72	5 (6,9)			
CL-3002					
CTAP101	144	8 (5,6)	0,65 [0,22; 1,94] 0,4344	0,67 [0,24; 1,85] 0,4359	-0,03 [-0,10; 0,05] 0,4619
Placebo	72	6 (8,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5652; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	18 (6,3)	0,82 [0,37; 1,78] 0,6062	0,83 [0,40; 1,70] 0,6060	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,6164
Placebo	144	11 (7,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.4 (3)</p>					

In Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse für „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, dargestellt.

Diarrhö

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse des PT - Diarrhö für 4,3 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 16,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,10; 0,65]; p = 0,0043).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse des PT - Diarrhö für 4,2 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für keinen der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 6,04 [0,34; 106,68]; $p = 0,2195$).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für das „UE nach PT – Diarrhö“ ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß im Rahmen der Meta-Analyse nicht rechtfertigt.

Harnwegsinfektion

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse des PT - Harnwegsinfektion für 5,0 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 13,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 0,36 [0,14; 0,90]; $p = 0,0290$).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse des PT - Harnwegsinfektion für 4,9 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 4,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,31; 4,38]; $p = 0,8193$).

Bluthochdruck

In der Studie CL-3001 wurden Ereignisse des PT - Bluthochdruck für 7,1 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 6,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,36; 2,88]; $p = 0,9682$).

In der Studie CL-3002 wurden Ereignisse des PT - Bluthochdruck für 5,6 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und für 8,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,24; 1,85]; $p = 0,4359$).

Die p-Werte und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für die „UE nach PT – Harnwegsinfektion und Blutdruck“ keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
CL-3001					
CTAP101	115	21 (18,3)	0,55 [0,26; 1,13] 0,0991	0,63 [0,36; 1,09] 0,0976	-0,11 [-0,24; 0,03] 0,1131
Placebo	62	18 (29,0)			
CL-3002					
CTAP101	119	23 (19,3)	2,16 [0,83; 5,62] 0,1099	1,93 [0,83; 4,49] 0,1256	0,09 [-0,01; 0,20] 0,0785
Placebo	60	6 (10,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0287; I ² = 79,1 %		
CTAP101	234	44 (18,8)	0,95 [0,54; 1,65] 0,8431	0,96 [0,61; 1,49] 0,8429	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,8440
Placebo	122	24 (19,7)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
CL-3001					
CTAP101	115	15 (13,0)	0,47 [0,21; 1,04] 0,0593	0,54 [0,28; 1,03] 0,0607	-0,11 [-0,23; 0,01] 0,0758
Placebo	62	15 (24,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	14 (11,8)	1,01 [0,38; 2,65] 0,9846	1,01 [0,43; 2,37] 0,9847	0,00 [-0,10; 0,10] 0,9846
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,2511; I ² = 24,1 %		
CTAP101	234	29 (12,4)	0,64 [0,35; 1,18] 0,1494	0,69 [0,41; 1,14] 0,1488	-0,06 [-0,14; 0,02] 0,1683
Placebo	122	22 (18,0)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	31 (27,0)	0,98 [0,49; 1,95] 0,9473	0,98 [0,59; 1,63] 0,9473	-0,00 [-0,14; 0,13] 0,9474
Placebo	62	17 (27,4)			
CL-3002					
CTAP101	119	28 (23,5)	1,01 [0,49; 2,10] 0,9767	1,01 [0,58; 1,77] 0,9767	0,00 [-0,13; 0,13] 0,9767
Placebo	60	14 (23,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9474; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	59 (25,2)	0,99 [0,60; 1,64] 0,9678	0,99 [0,68; 1,44] 0,9677	-0,00 [-0,10; 0,09] 0,9678
Placebo	122	31 (25,4)			
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
CL-3001					
CTAP101	115	11 (9,6)	1,21 [0,40; 3,64] 0,7398	1,19 [0,43; 3,26] 0,7408	0,02 [-0,07; 0,10] 0,7338
Placebo	62	5 (8,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	8 (6,7)	2,09 [0,43; 10,16] 0,3513	2,02 [0,44; 9,20] 0,3651	0,03 [-0,03; 0,10] 0,2988
Placebo	60	2 (3,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5684; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	19 (8,1)	1,45 [0,59; 3,56] 0,4123	1,42 [0,61; 3,27] 0,4170	0,02 [-0,03; 0,08] 0,3882
Placebo	122	7 (5,7)			
Untersuchungen					
CL-3001					
CTAP101	115	14 (12,2)	0,72 [0,30; 1,73] 0,4634	0,75 [0,36; 1,60] 0,4625	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,4783
Placebo	62	10 (16,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	11 (9,2)	1,12 [0,37; 3,39] 0,8403	1,11 [0,40; 3,05] 0,8406	0,01 [-0,08; 0,10] 0,8378
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,5488; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	25 (10,7)	0,85 [0,43; 1,69] 0,6477	0,87 [0,48; 1,59] 0,6472	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,6539
Placebo	122	15 (12,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
CL-3001					
CTAP101	115	23 (20,0)	0,57 [0,28; 1,15] 0,1123	0,65 [0,39; 1,10] 0,1100	-0,11 [-0,24; 0,03] 0,1252
Placebo	62	19 (30,6)			
CL-3002					
CTAP101	119	21 (17,6)	0,86 [0,39; 1,89] 0,7016	0,88 [0,47; 1,67] 0,7005	-0,02 [-0,15; 0,10] 0,7059
Placebo	60	12 (20,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4737; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	44 (18,8)	0,68 [0,40; 1,15] 0,1468	0,74 [0,49; 1,11] 0,1442	-0,07 [-0,16; 0,03] 0,1596
Placebo	122	31 (25,4)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	20 (17,4)	0,44 [0,22; 0,91] 0,0241	0,54 [0,31; 0,92] 0,0242	-0,15 [-0,28; -0,01] 0,0314
Placebo	62	20 (32,3)			
CL-3002					
CTAP101	119	20 (16,8)	0,66 [0,31; 1,43] 0,2933	0,72 [0,39; 1,32] 0,2905	-0,07 [-0,19; 0,06] 0,3114
Placebo	60	14 (23,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4843; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	40(17,1)	0,53 [0,32; 0,90] 0,0174	0,61 [0,41; 0,92] 0,0170	-0,11 [-0,20; -0,01] 0,0232
Placebo	122	34 (27,9)			
Erkrankungen des Nervensystems					
CL-3001					
CTAP101	115	11 (9,6)	0,49 [0,20; 1,21] 0,1157	0,54 [0,25; 1,17] 0,1189	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,1423
Placebo	62	11 (17,7)			
CL-3002					
CTAP101	119	13 (10,9)	0,93 [0,35; 2,46] 0,8817	0,94 [0,39; 2,22] 0,8816	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8828
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3519; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	24 (10,3)	0,66 [0,34; 1,27] 0,2118	0,70 [0,39; 1,23] 0,2117	-0,04 [-0,12; 0,03] 0,2334
Placebo	122	18 (14,8)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
CL-3001					
CTAP101	115	15 (13,0)	0,78 [0,33; 1,86] 0,5739	0,81 [0,39; 1,69] 0,5729	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,5836
Placebo	62	10 (16,1)			
CL-3002					
CTAP101	119	13 (10,9)	1,35 [0,46; 3,98] 0,5864	1,31 [0,49; 3,51] 0,5896	0,03 [-0,06; 0,12] 0,5710
Placebo	60	5 (8,3)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,4414; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	28 (12,0)	0,97 [0,50; 1,89] 0,9279	0,97 [0,54; 1,75] 0,9279	-0,00 [-0,07; 0,07] 0,9282
Placebo	122	15 (12,3)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
CL-3001					
CTAP101	115	6 (5,2)	0,37 [0,12; 1,12] 0,0707	0,40 [0,15; 1,11] 0,0796	-0,08 [-0,17; 0,02] 0,1046
Placebo	62	8 (12,9)			
CL-3002					
CTAP101	119	12 (10,1)	1,01 [0,36; 2,84] 0,9859	1,01 [0,40; 2,55] 0,9859	0,00 [-0,09; 0,09] 0,9859
Placebo	60	6 (10,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1925; I ² = 41,1 %					
CTAP101	234	18 (7,7)	0,64 [0,31; 1,34] 0,2362	0,67 [0,35; 1,30] 0,2372	-0,04 [-0,10; 0,03] 0,2617
Placebo	122	14 (11,5)			
Gefäßerkrankungen					
CL-3001					
CTAP101	115	12 (10,4)	0,79 [0,30; 2,04] 0,6207	0,81 [0,35; 1,87] 0,6201	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,6300
Placebo	62	8 (12,9)			
CL-3002					
CTAP101	119	6 (5,0)	0,40 [0,13; 1,25] 0,1069	0,43 [0,15; 1,23] 0,1157	-0,07 [-0,16; 0,02] 0,1502
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,3597; I ² = 0,0 %					
CTAP101	234	18 (7,7)	0,59 [0,29; 1,23] 0,1552	0,63 [0,33; 1,20] 0,1569	-0,05 [-0,11; 0,02] 0,1816
Placebo	122	15 (12,3)			

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population. b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.2.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-91) und der ITT-Population (Tabelle 4-89) für die „UE nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, sind überwiegend gleichgerichtet.

Für das „UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems“ stimmen die Ergebnisse der ITT-Population nicht mit denen der PP-Population überein.

In der Studie CL-3001 war der Trend, dass bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm mehr „UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems“ auftraten als im CTAP101-Behandlungsarm für die ITT-Population und die PP-Population zu beobachten. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen für das „UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems“ in der ITT-Population wurde jedoch nicht durch die Sensitivitätsanalyse der PP-Population bestätigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö					
CL-3001					
CTAP101	115	4 (3,5)	0,15 [0,05; 0,49] 0,0004	0,18 [0,06; 0,53] 0,0020	-0,16 [-0,26; -0,05] 0,0027
Placebo	62	12 (19,4)			
CL-3002					
CTAP101	119	6 (5,0)	6,37 [0,35; 116,02] 0,1530	6,10 [0,35; 107,42] 0,2166	0,04 [-0,00; 0,09] 0,0691
Placebo	60	0 (0,0)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,0243; I ² = 80,3 %		
CTAP101	234	10 (4,3)	0,41 [0,17; 0,98] 0,0386	0,43 [0,19; 0,98] 0,0437	-0,06 [-0,11; 0,00] 0,0640
Placebo	122	12 (9,8)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.4.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-92) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-90) für die „UE nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“.

Im Vergleich zur ITT-Population trat das „UE nach PT – Harnwegsinfektion“ in der PP-Population nicht bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf. Daher ist dieses UE in der Tabelle 4-92 nicht aufgeführt.

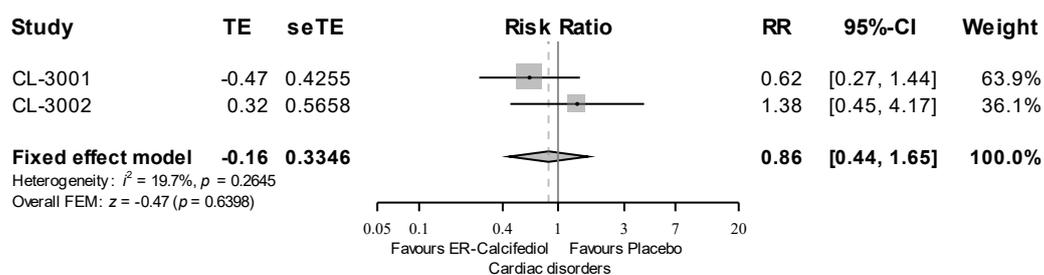
Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

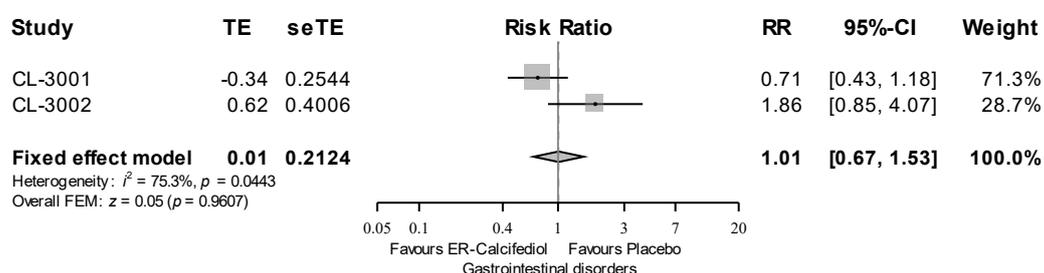
UE nach SOC - Herzerkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-98: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Herzerkrankungen“ (ITT-Population)

UE nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

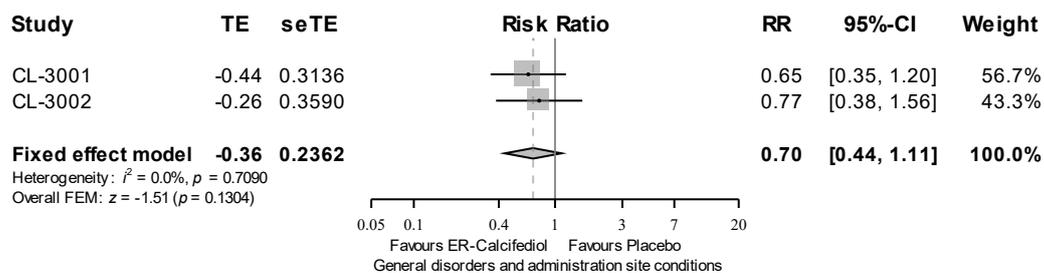


Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-99: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,0443$; $I^2 = 75,3\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

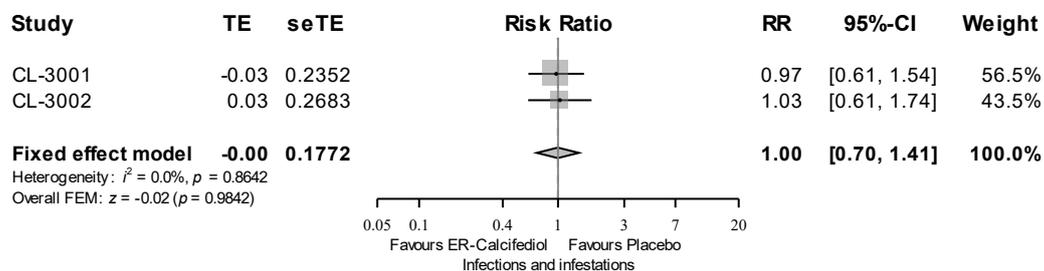
UE nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-100: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ITT-Population)

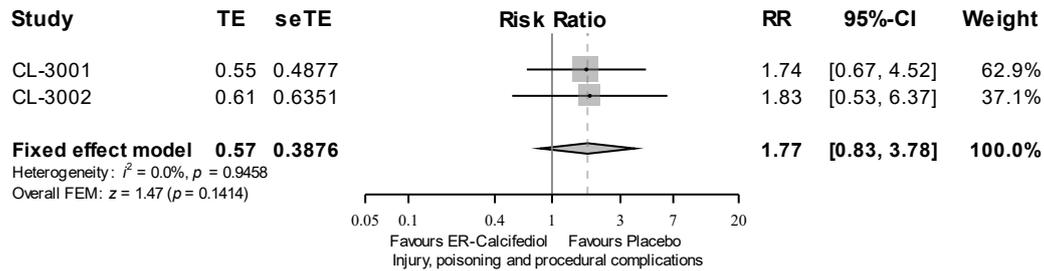
UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-101: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ITT-Population)

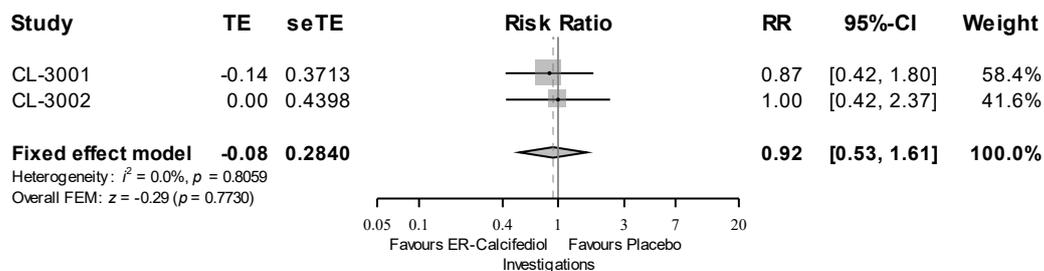
UE nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-102: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (ITT-Population)

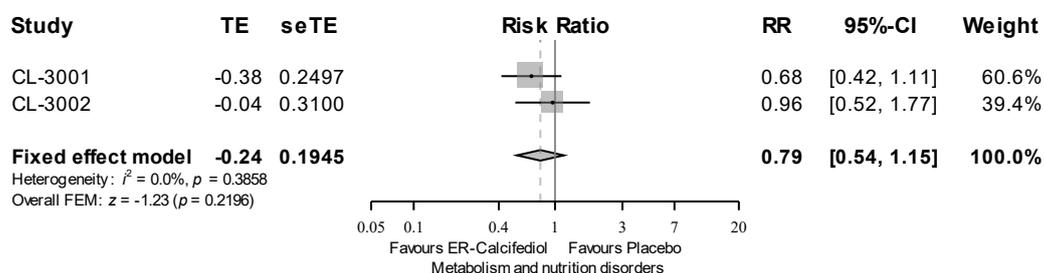
UE nach SOC - Untersuchungen



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-103: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Untersuchungen“ (ITT-Population)

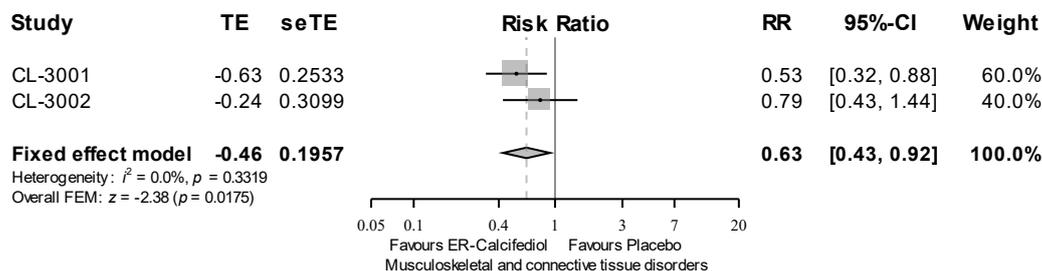
UE nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-104: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (ITT-Population)

UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

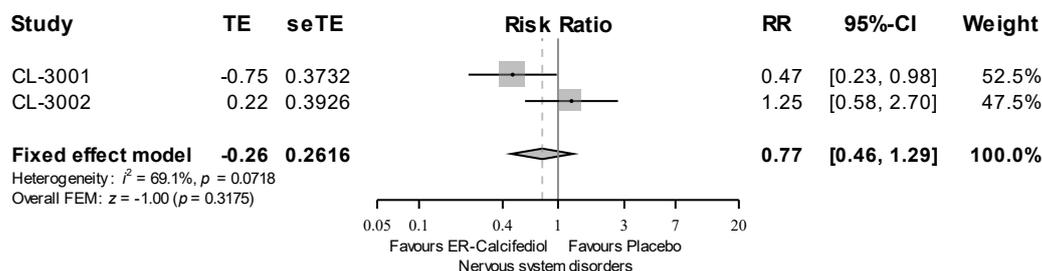


Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-105: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (ITT-Population)

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von CTAP101 (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,92]; $p = 0,0175$).

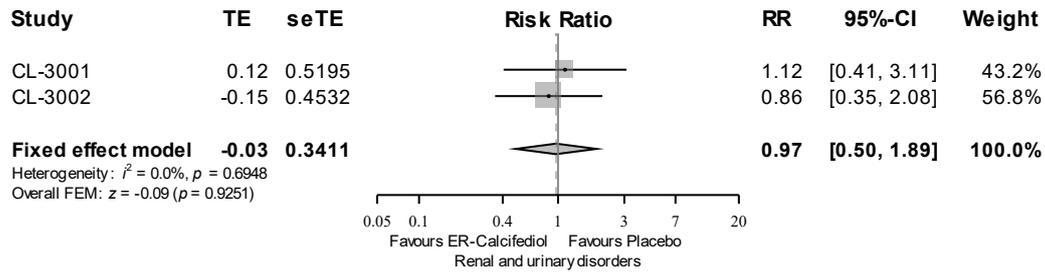
UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-106: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems (ITT-Population)

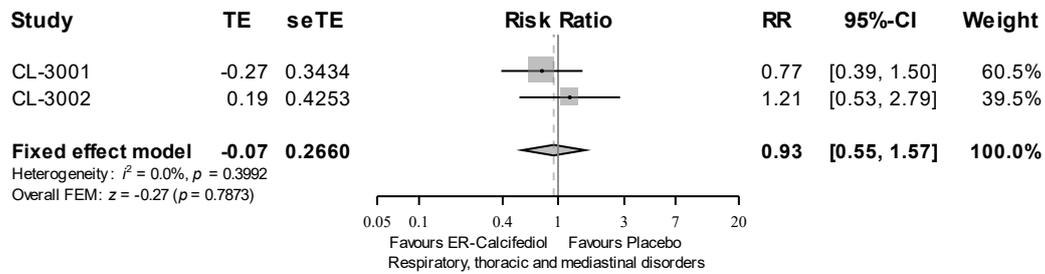
UE nach SOC - Erkrankungen des Harnwegsystems



Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

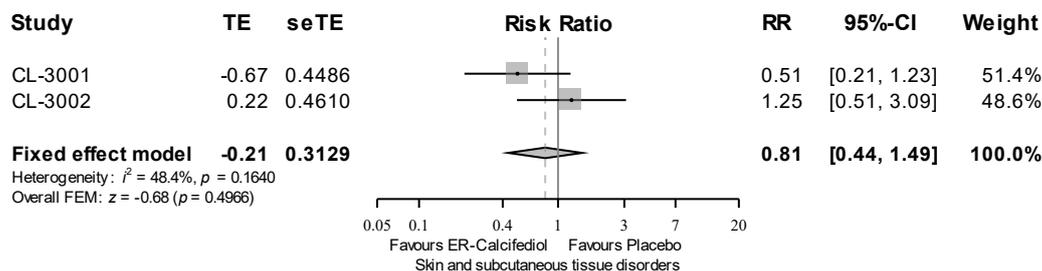
Abbildung 4-107: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Harnwegsystems“ (ITT-Population)

UE nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



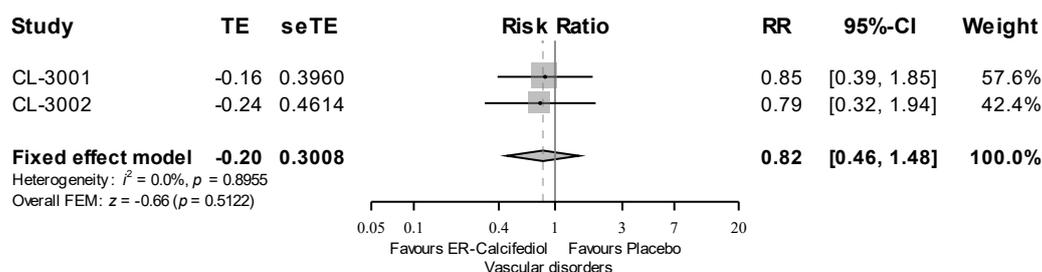
Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-108: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (ITT-Population)

UE nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

Abbildung 4-109: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (ITT-Population)“

UE nach SOC - Gefäßerkrankungen

Quelle: F12.4.4.1.2 (3)

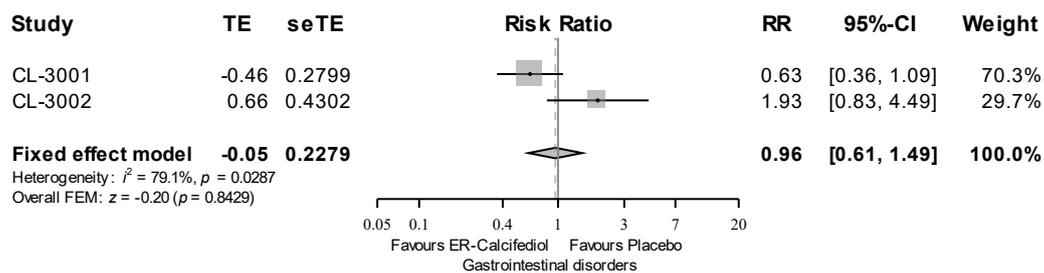
Abbildung 4-110: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Gefäßerkrankungen“ (ITT-Population)

Die p-Wert und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „UE nach SOC – Herzerkrankungen ($p = 0,2645$; $I^2 = 19,7\%$), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,7090$; $I^2 = 0,0\%$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,8642$; $I^2 = 0,0\%$), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ($p = 0,9458$; $I^2 = 0,0\%$), Untersuchungen ($p = 0,8059$; $I^2 = 0,0\%$), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ($p = 0,3858$; $I^2 = 0,0\%$), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ($p = 0,3319$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen des Nervensystems ($p = 0,0718$; $I^2 = 69,1\%$), Erkrankungen der Nieren und Harnwege ($p = 0,6948$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ($p = 0,3992$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ($p = 0,1640$; $I^2 = 48,4\%$) und Gefäßerkrankungen ($p = 0,8955$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT-Population für die Endpunkte „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, sind überwiegend gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind, mit Ausnahme des „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-89).

Sensitivitätsanalyse

UE nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

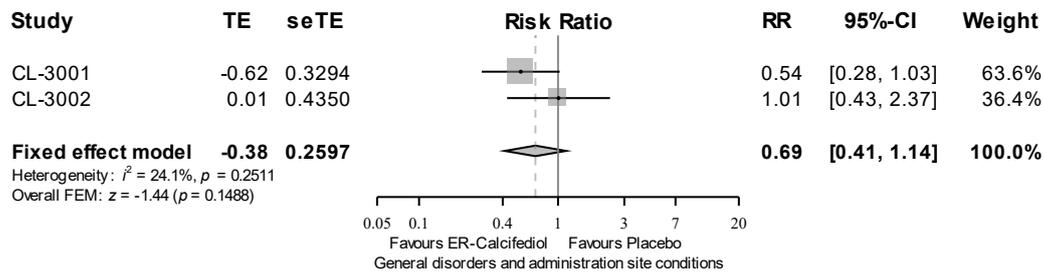


Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-111: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PP-Population)“

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,0287$; $I^2 = 79,1\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

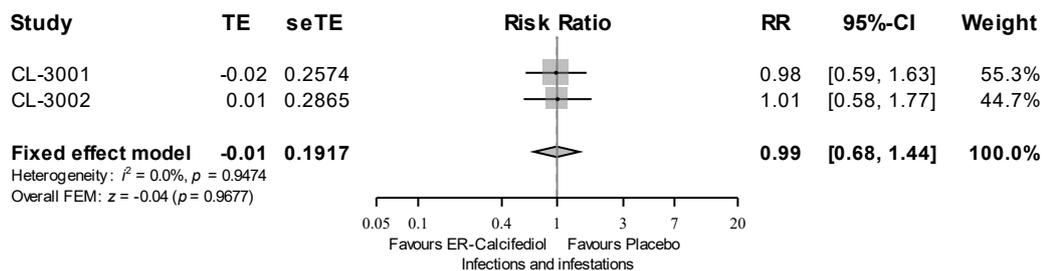
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-111) und ITT-Population (Abbildung 4-99) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-112: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (PP-Population)

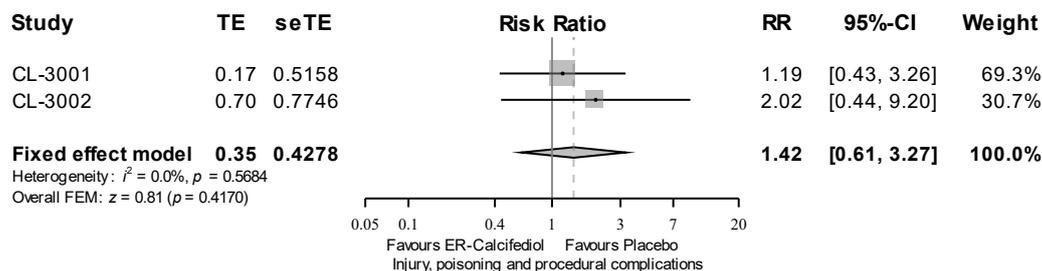
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-112) und ITT-Population (Abbildung 4-100) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-113: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PP-Population)“

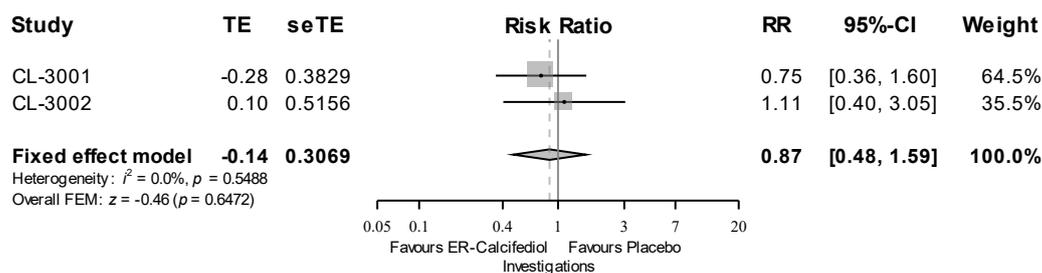
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-113) und ITT-Population (Abbildung 4-101) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-114: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (PP-Population)

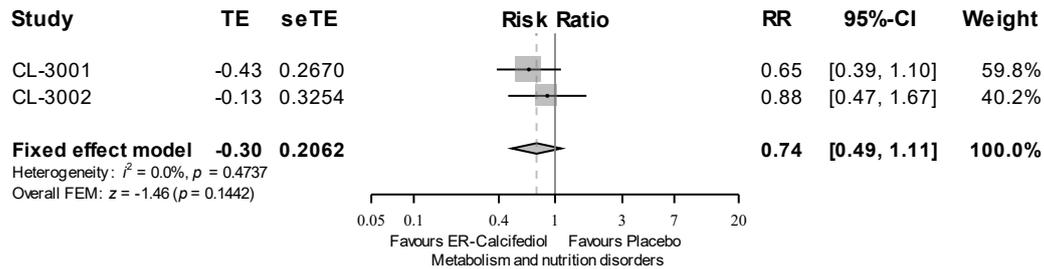
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-114) und ITT-Population (Abbildung 4-102) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Untersuchungen

Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-115: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Untersuchungen (PP-Population)

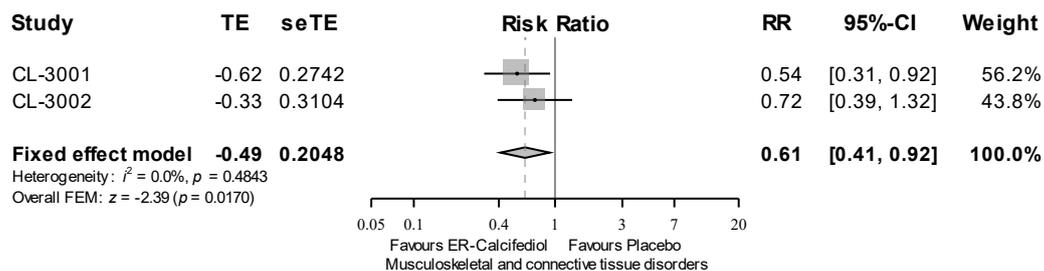
Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-115) und ITT-Population (Abbildung 4-103) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-116: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-116) und ITT-Population (Abbildung 4-104) sind gleichgerichtet.

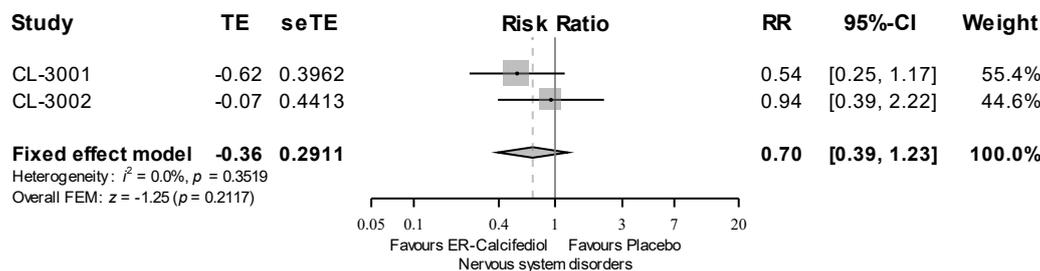
UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-117: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-117) und ITT-Population (Abbildung 4-105) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems

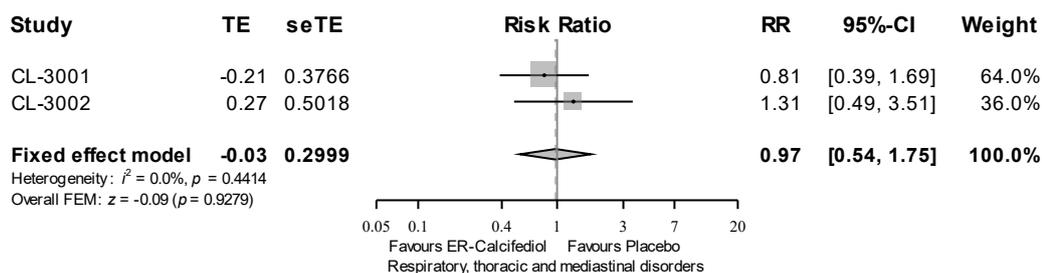


Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-118: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Erkrankungen des Nervensystems“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-118) und ITT-Population (Abbildung 4-106) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

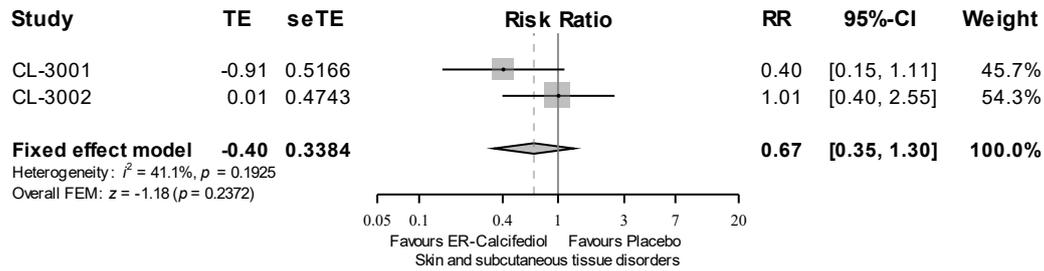


Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-119: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-119) und ITT-Population (Abbildung 4-108) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

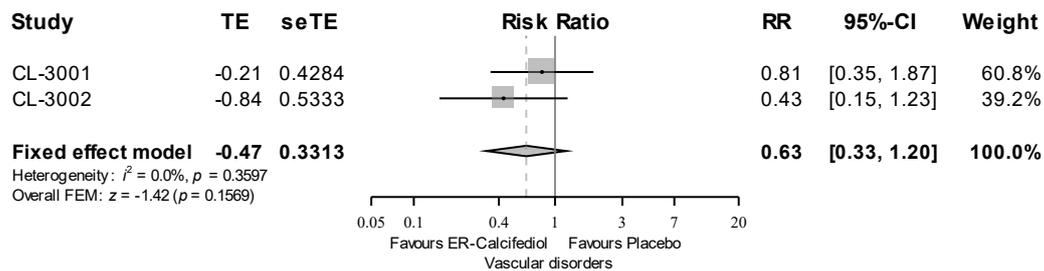


Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-120: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-120) und ITT-Population (Abbildung 4-109) sind gleichgerichtet.

UE nach SOC - Gefäßerkrankungen



Quelle: F12.4.4.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-121: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach SOC – Gefäßerkrankungen“ (PP-Population)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-121) und ITT-Population (Abbildung 4-110) gleichgerichtet.

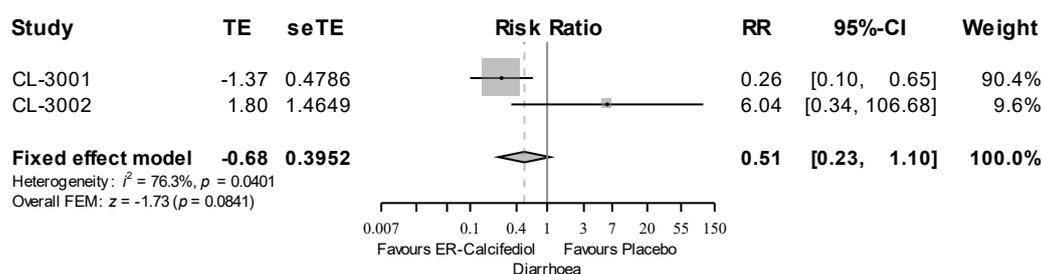
Die p-Werte und die I^2 der Heterogenitätstests zeigten, dass für die Endpunkte „UE nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,2511$; $I^2 = 24,1\%$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,9474$; $I^2 = 0,0\%$), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ($p = 0,5684$; $I^2 = 0,0\%$), Untersuchungen ($p = 0,5488$; $I^2 = 0,0\%$), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ($p = 0,4737$; $I^2 = 0,0\%$), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ($p = 0,4843$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen des Nervensystems ($p = 0,3519$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ($p = 0,4414$; $I^2 = 0,0\%$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ($p = 0,1925$; $I^2 = 41,1\%$) und Gefäßerkrankungen ($p = 0,3597$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der PP-Population (Tabelle 4-90) und der ITT-Population (Tabelle 4-89) für die Endpunkte „UE nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“, sind gleichgerichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind, mit Ausnahme des UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, statistisch nicht signifikant.

„UE nach SOC – Herzerkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ traten nur bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm in der ITT-Population und nicht in der PP-Population auf.

UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

UE nach PT - Diarrhö

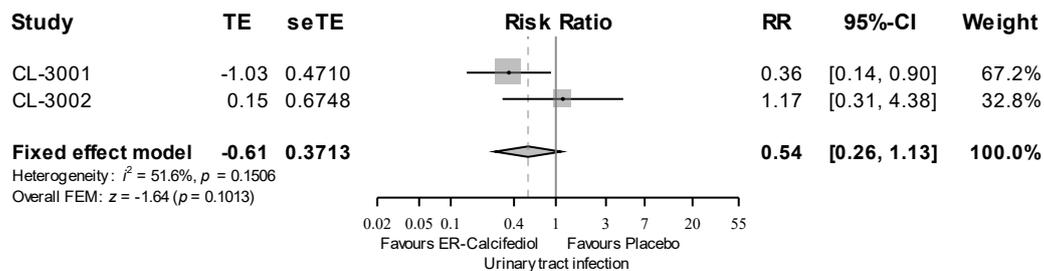


Quelle: F12.4.4.1.4 (3)

Abbildung 4-122: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Diarrhö“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE nach PT - Diarrhö (p = 0,0401; $I^2 = 76,3\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

UE nach PT - Harnwegsinfektion

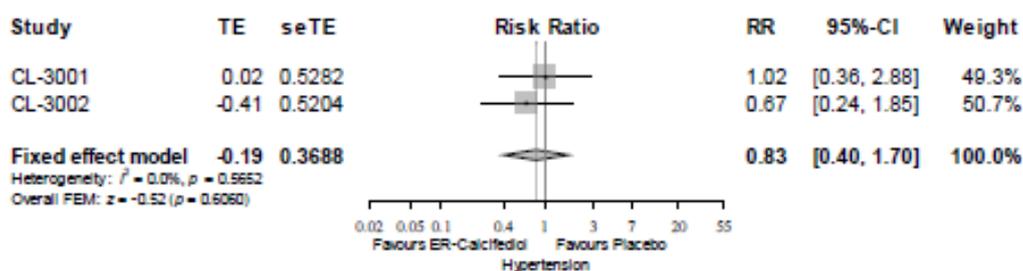


Quelle: F12.4.4.1.4 (3)

Abbildung 4-123: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Harnwegsinfektion“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE nach PT - Harnwegsinfektion (p = 0,1506; $I^2 = 51,6\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

UE nach PT - Bluthochdruck



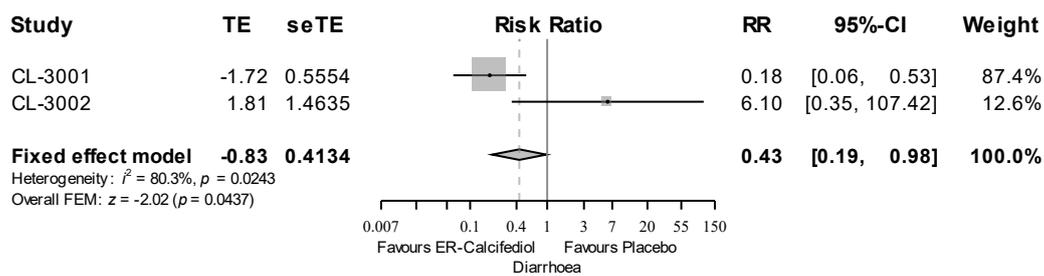
Quelle: F12.4.4.1.4 (3)

Abbildung 4-124: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Bluthochdruck“ (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE nach PT - Bluthochdruck ($p = 0,5662$; $I^2 = 0,0\%$)“ keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Sensitivitätsanalyse

UE nach PT - Diarrhö



Quelle: F12.4.4.1.4.s10 (3)

Abbildung 4-125: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE nach PT – Diarrhö“ (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt UE nach PT – Diarrhö ($p = 0,0243$; $I^2 = 80,3\%$)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die PP-Population (Abbildung 4-122) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-125).

4.3.1.3.4.2.4.5 UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)					
CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Anämie					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzerkrankungen					
2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,7)
Akuter Myokardinfarkt					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzstillstand					
1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
kongestives Herzversagen					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Nausea					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,7)
Pneumonie					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Sepsis					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Urosepsis					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Wundinfektion					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)

Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)					
CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)
Sturz					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Multiple Frakturen					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Wunde					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Untersuchungen					
1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht					
1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Überwässerung					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hyperkalzämie					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
1 (0,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,7)
Athralgie					
1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche					
0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems					
0 (0,0)	1 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,7)
Amnesie					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult					
0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)

Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)					
CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
CTAP101 N ^a = 141	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 144	Placebo N ^a = 72	CTAP101 N ^a = 285	Placebo N ^a = 144
Myasthenische Krise					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen					
0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Halluzinationen					
0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Epitaxis					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.					
b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.9.1.1 und Tabelle 12.4.9.1.2 (3)					

In der Tabelle 4-93 sind die „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten“ (ITT-Population) dargestellt. Es traten keine UE, die zum Abbruch führten nach SOC und PT mit einer Häufigkeit > 5 % in den Behandlungssarmen der Studien CL-3001 und CL-3002 auf.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)					
CL-3001		CL-3002		Meta-Analyse	
CTAP101 N ^a = 115	Placebo N ^a = 62	CTAP101 N ^a = 119	Placebo N ^a = 60	CTAP101 N ^a = 234	Placebo N ^a = 12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Pneumonie					
1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Untersuchungen					
1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht					
1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Überwässerung					
1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Muskuläre Schwäche					
0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Psychiatrische Erkrankungen					
0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Halluzinationen					
0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)

a: Anzahl Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl Patienten in der PP-Population mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.19.1.1.s10 und Tabelle 12.4.9.1.2.s10 (3)

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 4-94) und ITT-Population (Tabelle 4-93) für die „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten“ sind überwiegend gleichgerichtet. In der PP-Populationen führten keine „UE nach SOC - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen des Nervensystems“ zum Abbruch.

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 die Darstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten, nur deskriptiv erfolgt, wird auf die grafische Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der Meta-Analyse als Forest Plots verzichtet.

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

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

4.3.1.3.5 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 Meta-Analysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Meta-Analyse, 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.

Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. Wurde bei einem Subgruppencharakteristikum durch einen Interaktionstest ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation ermittelt, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. In Anlehnung an das IQWiG Methodenpapier 6,0 (66), der ausschließlich einen Grenzwert von $p \leq 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\leq 0,05$ dargestellt.

Darüber hinaus müssen für die Durchführbarkeit der Subgruppenanalysen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Für binäre Ereignisse müssen in den resultierenden Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftreten.
- 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.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

In den Studien CL-3001 und CL-3002 waren folgende Subgruppencharakteristika *a priori* definiert:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Gewicht (< 94,2 kg vs. $\geq 94,25$ kg)
- Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)
- Schweregrad des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8 - 153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)
- Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)
- Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)
- 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml).

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Einnahme von Kalzium-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)“ durchgeführt, da es nur wenige Patienten in den Studien gab (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-18), die während des Studienverlaufs Kalzium-Supplemente einnahmen (71, 72) und somit das Kriterium zur Durchführbarkeit einer ausreichend großen Gruppengröße nicht gegeben war.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Subgruppe „eGFR zu Baseline (≥ 30 und < 60 ml/min/1,73m² vs. ≥ 15 und < 30 ml/min/1,73m²)“ durchgeführt, da das Charakteristikum dieser Subgruppe mit dem der CKD-Stadien (Stadium 3 vs. Stadium 4) gleichzusetzten ist und daher keine separate Subgruppenanalyse notwendig ist.

Die Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und *Sicherheit* auf Basis der ITT-Population zu den verschiedenen Auswertungszeitpunkten (EAP und Visite 13/ET) durchgeführt.

Die mit multiplen Testen im Zusammenhang stehende α -Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, sollte für die Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen berücksichtigt werden.

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

Tabelle 4-95: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien CL-3001 und CL-3002 sowie die Meta-Analyse zu den Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit

Endpunkt Studie CL-3001, CL-3002, Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung ($30 \mu\text{g}$ vs. $60 \mu\text{g}$)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Mortalität	_a								
Morbidität									
Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma									
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	○	○	○	○	○	○	○	○	○
zu EAP	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 %									
zu Visite 13/ET	○	○	○	○	○	○	○	○	○
zu EAP	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 %									
zu Visite 13/ET	○	○	○	○	○	○	○	○	○
zu EAP	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie CL-3001, CL-3002, Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung ($30 \mu\text{g}$ vs. $60 \mu\text{g}$)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)									
zu Visite 13/ET	○	○	○	○	○	○	○	○	○
zu EAP	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml									
zu Visite 13/ET	○	○	○	○	○	○	○	○	○
zu EAP	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- ^b								
Sicherheit									
Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter									
Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)									
zu Visite 13/ET	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie ^c	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie ^c	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

Endpunkt Studie CL-3001, CL-3002, Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)									
zu Visite 13/ET	○	○	○	○	○	○	○	○	○
zu EAP	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie ^c	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Veränderung der Nierenfunktion									
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)									
zu Visite 13/ET	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin									
zu Visite 13/ET	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

Endpunkt Studie CL-3001, CL-3002, Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Übersicht der UE									
Jegliche UE (Gesamtrate)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SUE	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Therapieabbruch führten	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Studienabbruch führten	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE, die zu Tod führten	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE von besonderem Interesse (akutes Nierenversagen, Herzversagen)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie CL-3001, CL-3002, Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE nach SOC und PT									
Anteil Patienten mit UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten mit SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten schwere UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<p>Endpunkt Studie CL-3001, CL-3002, Meta-Analyse</p>	<p>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p>	<p>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</p>	<p>Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)</p>	<p>Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)</p>	<p>CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)</p>	<p>Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)</p>	<p>Dosierung (30 µg vs. 60 µg)</p>	<p>Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)</p>	<p>25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)</p>
<p>a: Die Mortalität war in den Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht, Die Anzahl der Todesfälle wurde als SUE in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> erfasst und ausgewertet.</p> <p>b: Es wurden keine Endpunkte in der Nutzendimension <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> in den Studien CL-3001 und CL-3002 untersucht.</p> <p>c: Aufgrund geringer Fallzahlen konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.</p> <p>●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse, ○: <i>Posthoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse, n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-96, Tabelle 4-97, Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-124 und Tabelle 4-125 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.

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

4.3.1.3.5.1 Studie CL-3001

4.3.1.3.5.1.1 Subgruppenanalysen zur Morbidität und Sicherheit

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Studie CL-3001 (ITT-Population)

Endpunkt Studie CL-3001	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Morbidität									
Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma									
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	0,2267	0,9342	0,5995	0,6281	0,2904	0,4445	0,4687	0,4507	0,6914
zu EAP	0,4516	0,3502	0,1686	0,5565	0,1478	0,0520	0,2586	0,1890	0,4637
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 %									
zu Visite 13/ET	0,3766	0,8882	0,2317	0,2563	0,2266	0,4599	0,4420	0,3477	0,4421
zu EAP	0,9476	0,4291	0,2214	0,2890	0,4748	0,5024	0,0641	0,0182	0,6413
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 %									
zu Visite 13/ET	0,5271	0,4441	0,9178	0,9189	0,2673	0,4930	0,8672	0,0438	0,5203
zu EAP	0,1703	0,4569	0,7162	0,3403	0,3843	0,4174	0,2239	0,2090	0,6538

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

Endpunkt Studie CL-3001	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung ($30 \mu\text{g}$ vs. $60 \mu\text{g}$)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)									
zu Visite 13/ET	0,9627	0,0439	0,2314	0,6507	0,7851	0,4366	0,0820	0,8392	0,4799
zu EAP	0,0600	0,1869	0,8262	0,0506	0,3711	0,9219	0,2029	0,2275	0,0849
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml									
zu Visite 13/ET	0,8689	0,3396	0,3761	0,6557	0,9431	0,8627	0,4323	0,0406	0,3256
zu EAP	0,4710	0,3294	0,9292	0,6590	0,3487	0,9306	0,0384	0,0391	0,8630
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)									

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie CL-3001 (ITT-Population)

Endpunkt Studie CL-3001	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Sicherheit									
Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter									
Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,7108	0,8698	0,5708	0,5197	0,4965	0,7403	0,3820	0,1264	0,5106
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,3875	0,0292	0,4071	0,9246	0,4333	0,6889	0,6373	0,2914	0,9616
<i>zu EAP</i>	0,9715	0,1144	0,2317	0,9774	0,8289	0,2062	0,4386	0,6734	0,5208
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

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

Endpunkt Studie CL-3001	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	0,8407	0,4258	0,0913	0,5381	0,8531	0,7318	NA	0,2819	0,5361
Veränderung der Nierenfunktion									
Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)									
zu Visite 13/ET	0,5198	0,6570	0,3905	0,0176	0,5312	0,7811	0,0727	0,0922	0,0613
Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin									
zu Visite 13/ET	0,0364	0,2665	0,9645	0,6556	0,6638	0,3105	0,3622	0,7682	0,8698
Übersicht der UE									
Jegliche UE (Gesamtrate)	0,9089	0,8203	0,4273	0,0911	0,8365	0,6730	0,3360	0,1886	0,8075
SUE	0,1929	0,0763	0,4535	0,5806	0,4398	0,4906	0,1782	0,1584	0,9668
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9445	0,0509	0,4675	0,1480	0,8889	0,9106	0,7106	0,9368	0,0281
UE, die zum Studienabbruch führten	0,7704	0,4258	0,3890	0,2030	0,8700	0,6813	0,8493	0,8835	0,2089
UE, die zu Tod führten	0,9965	0,4521	0,4839	0,9033	0,5010	0,9103	0,5065	0,6123	0,3340

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

Endpunkt Studie CL-3001	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE nach Schweregrad									
mild	0,3468	0,1465	0,5576	0,0492	0,5551	0,9647	0,2188	0,1348	0,9990
moderat	0,1462	0,3233	0,9489	0,7236	0,7129	0,6864	0,7955	0,4404	0,8138
schwer	0,2381	0,9496	0,2083	0,8363	0,7917	0,4972	0,0304	0,4325	0,1281
UE von besonderem Interesse									
akutes Nierenversagen	0,4410	0,8797	0,7820	0,5143	0,0961	0,1368	0,2108	0,8350	- ^a
akutes Nierenversagen (schwer)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
akutes Nierenversagen (schwerwiegend)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
akutes Nierenversagen (nicht-schwer)	- ^a	0,6764	0,8743	0,4706	0,1209	0,1657	- ^a	0,9288	- ^a
Herzversagen	0,7825	0,8404	0,8268	0,9495	0,1798	- ^a	0,6949	0,9267	0,7524
Herzversagen (schwer)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Herzversagen (schwerwiegend)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Herzversagen (nicht-schwer)	0,4829	0,5708	0,4488	0,9517	0,3831	- ^a	0,7349	0,7975	0,7052

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

Endpunkt Studie CL-3001	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse									
jegliche UE	0,1876	0,4079	0,3308	0,8718	0,7064	0,9131	0,7816	0,2955	0,5939
SUE	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
schwere UE	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
UE nach SOC und PT^b									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,2393	0,5879	0,4955	0,0894	0,4237	0,3193	0,4783	0,5187	0,0583
Erkrankungen des Nervensystems	0,8439	0,9989	0,7633	0,0554	0,5274	0,6254	0,3894	0,9948	0,4751
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö	- ^a	0,3715	0,4447	0,5278	0,9889	- ^a	0,4408	0,3428	0,9649
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Infektion der Harnwege	- ^a	0,0996	0,0825	0,7405	0,4599	- ^a	0,5216	0,2083	0,8538
SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									

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

<p>Endpunkt Studie CL-3001</p>	<p>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p>	<p>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</p>	<p>Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)</p>	<p>Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)</p>	<p>CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)</p>	<p>Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)</p>	<p>Dosierung (30 µg vs. 60 µg)</p>	<p>Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)</p>	<p>25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)</p>
<p>UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind^c</p>									
<p>UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind^c</p>									
<p>UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten^a</p>									
<p>a: Aufgrund geringer Fallzahlen konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. b: Die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn das Ergebnisse der Hauptanalyse (ITT-Population) statistisch signifikant war. c: Es traten dieselben UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf, die auch bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Zusätzlich trat das UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)</p>									

Da die Einzelstudienresultate der Studie CL-3001 der ITT- und PP-Population (Sensitivitätsanalyse) der Studie CL-3001 überwiegend gleichgerichtet sind und somit auch keine abweichenden Ergebnisse zwischen ITT- und PP-Population für die Subgruppenanalysen zu erwarten sind, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für die PP-Population verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der PP-Population sind im separaten Anhang H sowie im Nachberechnungsdokument erfasst (3).

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.

Für die Studie CL-3001 wurden für 22 (Unter)-Endpunkte neun Subgruppenanalysen durchgeführt. Insgesamt zeigten sich 12 Belege für eine Effektmodifikation. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt auf einem niedrigen Niveau und es waren keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die Detailergebnisse zu den Subgruppenanalysen für die ITT-Population der Studie CL-3001 dargestellt (Tabelle 4-98 bis Tabelle 4-109).

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 30\%$ “ zu EAP für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 30\%$ zu EAP			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0182		
Vitamin D-Einnahme: ja					
CTAP101 (N = 141)	23	6 (26,1)	0,94 [0,19; 4,76] 0,9416	0,96 [0,29; 3,13] 0,9414	-0,01 [-0,33; 0,31] 0,9418
Placebo (N = 72)	11	3 (27,3)			
Vitamin D-Einnahme: nein					
CTAP101 (N = 141)	118	40 (33,9)	9,91 [2,92; 33,63] < 0,0001	6,89 [2,22; 21,38] 0,0008	0,29 [0,19; 0,39] < 0,0001
Placebo (N = 72)	61	3 (4,9)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ “ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ zu Visite 13/ET			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0438		
Vitamin D-Einnahme: ja					
CTAP101 (N = 141)	23	12 (52,2)	1,31 [0,31; 5,53] 0,7139	1,15 [0,54; 2,45] 0,7209	0,07 [-0,29; 0,43] 0,7131
Placebo (N = 72)	11	5 (45,5)			
Vitamin D-Einnahme: nein					
CTAP101 (N = 141)	118	78 (66,1)	6,55 [3,22; 13,29] < 0,0001	2,88 [1,79; 4,64] < 0,0001	0,43 [0,30; 0,57] < 0,0001
Placebo (N = 72)	61	14 (23,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.2.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung der 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0439	
Geschlecht: weiblich								
CTAP101 (N =141)	71	71	20,3 (5,11)	66	72,6 (23,42)	52,6 (2,36)	54,46 [46,27; 62,66] < 0,0001	2,84 [2,26; 3,41]
Placebo (N = 72)	33	33	20,0 (5,13)	32	18,2 (6,56)	-1,9 (3,39)		
Geschlecht: männlich								
CTAP101 (N =141)	70	70	20,1 (5,08)	65	57,5 (23,62)	37,5 (2,35)	39,22 [31,35; 47,09] < 0,001	2,05 [1,56; 2,55]
Placebo (N = 72)	39	39	18,6 (5,66)	36	16,9 (5,86)	-1,8 (3,17)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s2 (3)</p>								

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ zu EAP für die Subgruppe „Dosierung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu EAP			Interaktion ^f : p-Wert = 0,0384		
Dosierung: 30 μ g					
CTAP101 (N = 141)	18	13 (72,2)	10,40 [0,92; 117,18] 0,0343	3,61 [0,61; 21,33] 0,1565	0,52 [0,12; 0,93] 0,0119
Placebo (N = 72)	5	1 (20,0)			
Dosierung: 60 μ g					
CTAP101 (N = 141)	108	100 (92,6)	775,00 [94,63; 6346,90] < 0,0001	58,33 [8,34; 407,99] < 0,0001	0,91 [0,85; 0,97] < 0,0001
Placebo (N = 72)	63	1 (1,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s7 (3)</p>					

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu Visite 13/ET			Interaktion ^f : p-Wert = 0,0406		
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: ja					
CTAP101 (N =141)	23	18 (78,3)	16,20 [2,61; 100,45] 0,0009	4,30 [1,21; 15,36] 0,0245	0,60 [0,32; 0,88] < 0,0001
Placebo (N = 72)	11	2 (18,2)			
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: nein					
CTAP101 (N =141)	118	99 (83,9)	635,68 [37,66; 10730,10] < 0,0001	103,19 [6,52; 1633,15] 0,0010	0,83 [0,76; 0,90] < 0,0001
Placebo (N = 72)	61	0 (0,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ zu EAP für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu EAP			Interaktion ^f : p-Wert = 0,0391		
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: ja					
CTAP101 (N = 141)	23	17 (73,9)	12,75 [2,12; 76,57] 0,0022	4,07 [1,13; 14,58] 0,0313	0,56 [0,27; 0,85] 0,0002
Placebo (N = 72)	11	2 (18,2)			
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: nein					
CTAP101 (N = 141)	118	96 (81,4)	532,36 [31,69; 8944,25] < 0,0001	100,07 [6,32; 1584,01] 0,0011	0,81 [0,73; 0,88] < 0,0001
Placebo (N = 72)	61	0 (0,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13 LS-MW ^c (SE)	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0292	
Geschlecht: weiblich								
CTAP101 (N = 141)	71	71	3,8 (0,54)	66	4,0 (0,66)	0,2 (0,06)	0,29 [0,08; 0,51] 0,0079	0,61 [0,18; 1,04]
Placebo (N = 72)	33	33	3,9 (0,60)	32	3,8 (0,61)	-0,0 (0,09)		
Geschlecht: männlich								
CTAP101 (N = 141)	70	70	3,6 (0,55)	65	3,8 (0,73)	0,1 (0,08)	-0,07 [-0,33; 0,19] 0,5879	-0,04 [-0,45; 0,36]
Placebo (N = 72)	39	39	3,7 (0,57)	36	3,9 (0,71)	0,2 (0,11)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1.s2 (3)</p>								

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Alter“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0364	
Alter: < 65 Jahre								
CTAP101 (N =141)	59	49	0,6 (0,68)	48	0,5 (0,54)	-0,1 (0,08)	-0,24 [-0,51; 0,02] 0,0725	-0,38 [-0,85; 0,10]
Placebo (N = 72)	30	24	0,7 (0,68)	26	0,8 (0,98)	0,2 (0,11)		
Alter: ≥ 65 Jahre								
CTAP101 (N =141)	82	67	0,6 (0,82)	57	0,9 (1,39)	0,2 (0,11)	0,27 [-0,10; 0,64] 0,1454	0,31 [-0,12; 0,74]
Placebo (N = 72)	42	38	0,6 (1,02)	34	0,5 (0,76)	-0,1 (0,15)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.15.1.1.s1 (3)</p>								

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Baseline		Visite 13		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) zu Visite 13/ET						Interaktion ^f : p-Wert = 0,0176		
Abstammung: kaukasisch								
CTAP101 (N = 141)	85	85	28,8 (9,92)	78	27,2 (9,87)	-1,5 (0,69)	-2,18 [-4,45; 0,08] 0,0590	-0,29 [-0,65; 0,08]
Placebo (N = 72)	48	48	31,3 (11,09)	45	31,8 (12,10)	0,7 (0,91)		
Abstammung: nicht-kaukasisch								
CTAP101 (N = 141)	56	56	32,6 (12,35)	53	33,7 (13,44)	1,0 (1,12)	3,38 [-0,69; 7,44] 0,1019	0,46 [-0,03; 0,95]
Placebo (N = 72)	24	24	34,3 (10,84)	23	32,3 (9,92)	-2,3 (1,70)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.2.s4 (3)</p>								

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten			Interaktion ^f : p-Wert = 0,0281		
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: < 20 ng/ml					
CTAP101 (N = 141)	68	3 (4,4)	0,32 [0,07; 1,43] 0,1212	0,35 [0,09; 1,40] 0,1383	-0,08 [-0,19; 0,03] 0,1626
Placebo (N = 72)	40	5 (12,5)			
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: ≥ 20 ng/ml					
CTAP101 (N = 141)	73	13 (17,8)	13,87 [0,80; 241,41] 0,0209	11,58 [0,71; 189,25] 0,0858	0,16 [0,07; 0,26] 0,0011
Placebo (N = 72)	32	0 (0,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s9 (3)</p>					

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (mild)			Interaktion ^f : p-Wert = 0,0492		
Abstammung: kaukasisch					
CTAP101 (N = 141)	85	50 (58,8)	0,94 [0,45; 1,93] 0,8574	0,97 [0,73; 1,30] 0,8566	-0,02 [-0,19; 0,16] 0,8571
Placebo (N = 72)	48	29 (60,4)			
Abstammung: nicht-kaukasisch					
CTAP101 (N = 141)	56	32 (57,1)	0,19 [0,05; 0,71] 0,0085	0,65 [0,50; 0,86] 0,0022	-0,30 [-0,49; -0,12] 0,0013
Placebo (N = 72)	24	21 (87,5)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s4 (3)</p>					

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (schwer)“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Studie CL-3001 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3001	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (schwer)			Interaktion ^f : p-Wert = 0,0304		
Dosierung: 30 µg					
CTAP101 (N = 141)	18	1 (5,6)	0,09 [0,01; 1,31] 0,0431	0,14 [0,02; 1,24] 0,0768	-0,34 [-0,79; 0,10] 0,1269
Placebo (N = 72)	5	2 (40,0)			
Dosierung: 60 µg					
CTAP101 (N = 141)	108	14 (13,0)	2,20 [0,69; 6,99] 0,1740	2,04 [0,70; 5,93] 0,1898	0,07 [-0,02; 0,15] 0,1380
Placebo (N = 72)	63	4 (6,3)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s7 (3)</p>					

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

4.3.1.3.5.2 Studie CL-3002**4.3.1.3.5.2.1 Subgruppenanalysen zur Morbidität und Sicherheit**

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Studie CL-3002 (ITT-Population)

Endpunkt Studie CL-3002	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Morbidität									
Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma									
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	0,1472	0,1171	0,4874	0,3976	0,8202	0,7408	0,7147	0,6994	0,1928
zu EAP	0,0409	0,0506	0,0534	0,4896	0,7728	0,7196	0,3813	0,4377	0,0814
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 %									
zu Visite 13/ET	0,0816	0,5404	0,7714	0,8817	0,2161	0,6414	0,5878	0,4785	0,3884
zu EAP	0,0667	0,4819	0,9324	0,0677	0,5992	0,8412	0,2408	0,6402	0,1080
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 %									
zu Visite 13/ET	0,5159	0,4840	0,6146	0,6621	0,7218	0,6427	0,6172	0,9697	0,7435
zu EAP	0,1485	0,4860	0,8248	0,0574	0,3457	0,7153	0,5370	0,7585	0,8554

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

Endpunkt Studie CL-3002	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung ($30 \mu\text{g}$ vs. $60 \mu\text{g}$)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,4055	0,4164	0,4087	0,6821	0,9940	0,6279	0,7680	0,5143	0,0193
<i>zu EAP</i>	0,2124	0,2142	0,4435	0,7088	0,4996	0,9898	0,3947	0,5435	0,1986
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,5655	0,0894	0,5927	0,3941	0,4776	0,4837	0,9753	0,0137	0,1479
<i>zu EAP</i>	0,8918	0,1489	0,0848	0,2814	0,2206	0,3432	0,9281	0,0874	0,2094
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)									

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Studie CL-3002 (ITT-Population)

Endpunkt Studie CL-3002	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Sicherheit									
Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter									
Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,3837	0,3710	0,0714	0,0048	0,0424	0,7190	0,8430	0,0100	0,4089
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,3834	0,1518	0,7514	0,0652	0,8830	0,5841	0,5502	0,8361	0,2478
<i>zu EAP</i>	0,4617	0,2284	0,4194	0,1061	0,4238	0,4883	0,5553	0,7150	0,7920
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

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

Endpunkt Studie CL-3002	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	0,9975	0,1982	0,7373	0,6501	0,1794	0,8697	NA	0,7717	0,5988
Veränderung der Nierenfunktion									
Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)									
zu Visite 13/ET	0,8698	0,5868	0,2142	0,0052	0,8602	0,7099	0,7806	0,9818	0,5428
Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin									
zu Visite 13/ET	0,1948	0,7542	0,0707	0,3566	0,3660	0,8220	0,1471	0,0946	0,3591
Übersicht der UE									
UE (Gesamtrate)	0,6225	0,0333	0,2512	0,6196	0,8824	0,3370	0,0648	0,2714	0,9529
SUE	0,4601	0,7921	0,2761	0,5890	0,8999	0,3467	0,8680	0,1572	0,6509
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,1812	0,2467	0,3116	0,2484	0,3126	0,2898	0,0720	0,6998	0,9429
UE, die zum Studienabbruch führten	0,3169	0,4057	0,3528	0,1741	0,1589	0,1695	0,2491	0,6314	0,5129
UE, die zu Tod führten	0,6373	0,9213	0,8060	0,9223	0,8894	0,5562	0,5895	0,5831	0,5223

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

Endpunkt Studie CL-3002	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE nach Schweregrad									
mild	0,4116	0,1536	0,1409	0,9491	0,4596	0,3308	0,0084	0,6053	0,1832
moderat	0,9378	0,0186	0,9309	0,1835	0,0466	0,5150	0,3719	0,1185	0,6592
schwer	0,8988	0,6109	0,3010	0,6160	0,3100	0,4441	0,8160	0,1586	0,7175
UE von besonderem Interesse									
akutes Nierenversagen	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	0,6882	0,8807	0,8160	0,2630	- ^a
akutes Nierenversagen (schwer)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
akutes Nierenversagen (schwerwiegend)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
akutes Nierenversagen (nicht-schwer)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	0,7384	- ^a	- ^a
Herzversagen	0,7742	0,9394	0,4665	0,4612	0,6142	- ^a	0,5243	0,2929	0,3726
Herzversagen (schwer)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Herzversagen (schwerwiegend)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Herzversagen (nicht-schwer)	0,8119	0,9696	- ^a	0,6479	0,9072	- ^a	0,6980	0,3685	0,3804

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

Endpunkt Studie CL-3002	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse									
jegliche UE	0,3370	0,8723	0,8647	0,1497	0,3421	0,6583	0,3367	0,9762	0,5609
SUE	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a
schwere UE	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a
UE nach SOC und PT^b									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Diarrhö	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Infektion der Harnwege	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a	- _a
SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.									
Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ^c									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ^c									
UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten ^a									

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

<p>Endpunkt Studie CL-3002</p>	<p>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p>	<p>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</p>	<p>Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)</p>	<p>Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)</p>	<p>CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)</p>	<p>Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)</p>	<p>Dosierung (30 µg vs. 60 µg)</p>	<p>Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)</p>	<p>25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)</p>
<p>a: Aufgrund geringer Fallzahlen konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.</p> <p>b: Die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn das Ergebnisse der Hauptanalyse (ITT-Population) statistisch signifikant war.</p> <p>c: Es traten dieselben UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf, die auch bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Zusätzlich trat das UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>									

Da die Einzelstudienresultate der Studie CL-3002 der ITT- und PP-Population (Sensitivitätsanalyse) überwiegend gleichgerichtet sind und somit auch keine abweichenden Ergebnisse zwischen ITT- und PP-Population für die Subgruppenanalysen zu erwarten sind, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für die PP-Population verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der PP-Population sind im separaten Anhang H sowie im Nachberechnungsdokument erfasst (3).

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.

Für die Studie CL-3002 wurden für 22 (Unter)-Endpunkte neun Subgruppenanalysen durchgeführt. Insgesamt zeigten sich 12 Belege für eine Effektmodifikation. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt auf einem niedrigen Niveau und es waren keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die Detailergebnisse zu den Subgruppenanalysen für die ITT-Population der Studie CL-3002 dargestellt (Tabelle 4-112 bis Tabelle 4-123).

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)“ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma zu EAP							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0409	
Alter: < 65 Jahre								
CTAP101 (N = 144)	50	50	163,2 (77,79)	42	125,6 (98,74)	-32,2 (9,20)	-24,83 [-54,56; 4,91] 0,1002	-0,41 [-0,89; 0,08]
Placebo (N = 72)	32	32	171,4 (80,13)	26	157,6 (74,90)	-7,3 (11,70)		
Alter: ≥ 65 Jahre								
CTAP101 (N = 144)	94	94	139,3 (54,33)	82	106,7 (61,50)	-28,0 (4,11)	-40,88 [-55,81; -25,95] < 0,0001	-1,08 [-1,49; -0,66]
Placebo (N = 72)	40	40	142,9 (42,08)	35	156,6 (57,48)	12,9 (6,30)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s1 (3)</p>								

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0193	
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: < 20 ng/ml								
CTAP101 (N =144)	70	70	14,9 (3,23)	65	60,9 (27,92)	45,9 (2,93)	44,66 [34,05; 55,27] < 0,0001	1,89 [1,37; 2,40]
Placebo (N = 72)	36	36	15,0 (3,42)	28	16,3 (6,12)	1,3 (4,46)		
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: ≥ 20 ng/ml								
CTAP101 (N =144)	74	74	24,1 (2,99)	67	70,3 (19,94)	46,3 (2,04)	47,41 [40,43; 54,40] < 0,0001	2,80 [2,23; 3,36]
Placebo (N = 72)	36	36	23,8 (3,17)	34	22,8 (5,77)	-1,2 (2,86)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s9 (3)</p>								

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu Visite13/ET			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0137		
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: ja					
CTAP101 (N =144)	21	20 (95,2)	40,00 [3,49; 458,98] 0,0002	2,86 [1,13; 7,23] 0,0267	0,62 [0,30; 0,94] 0,0002
Placebo (N = 72)	9	3 (33,3)			
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: nein					
CTAP101 (N =144)	123	103 (83,7)	103,00 [29,38; 361,14] < 0,0001	17,59 [5,81; 53,20] < 0,0001	0,79 [0,71; 0,87] < 0,0001
Placebo (N = 72)	63	3 (4,8)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0048	
Abstammung: kaukasisch								
CTAP101 (N =144)	98	98	9,2 (0,33)	90	9,6 (0,39)	0,3 (0,04)	0,29 [0,16; 0,42] < 0,0001	0,82 [0,44; 1,21]
Placebo (N = 72)	46	46	9,3 (0,27)	40	9,3 (0,53)	0,0 (0,06)		
Abstammung: nicht-kaukasisch								
CTAP101 (N =144)	46	46	9,3 (0,37)	42	9,4 (0,41)	0,2 (0,05)	0,03 [-0,22; 0,15] 0,7165	-0,10 [-0,61; 0,41]
Placebo (N = 72)	26	26	9,3 (0,30)	22	9,5 (0,55)	0,2 (0,07)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.1.s4 (3)</p>								

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „CKD-Stadium zu Baseline“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0424	
CKD-Stadium zu Baseline: Stadium 3								
CTAP101 (N =144)	80	80	9,3 (0,35)	72	9,5 (0,38)	0,3 (0,04)	0,04 [-0,10; 0,18] 0,5542	0,14 [-0,30; 0,57]
Placebo (N = 72)	35	35	9,3 (0,25)	28	9,5 (0,50)	0,2 (0,06)		
CKD-Stadium zu Baseline: Stadium 4								
CTAP101 (N =144)	64	64	9,2 (0,35)	60	9,5 (0,42)	0,3 (0,05)	0,30 [0,14; 0,47] 0,0005	0,77 [0,34; 1,20]
Placebo (N = 72)	37	37	9,2 (0,31)	34	9,2 (0,55)	0,0 (0,07)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.1.s5 (3)</p>								

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo		
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0100		
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: ja									
CTAP101 (N =144)	21	21	9,3 (0,30)	21	9,7 (0,41)	0,5 (0,07)	0,49 [0,23; 0,75] 0,0006	1,56 [0,70; 2,41]	
Placebo (N = 72)	9	9	9,1 (0,26)	9	9,1 (0,44)	-0,0 (0,11)			
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: nein									
CTAP101 (N =144)	123	123	9,2 (0,35)	111	9,5 (0,39)	0,2 (0,03)	0,12 [0,00; 0,24] 0,0421	0,35 [0,02; 0,68]	
Placebo (N = 72)	63	63	9,3 (0,28)	53	9,4 (0,55)	0,1 (0,05)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.1.s8 (3)</p>									

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) zu Visite 13/ET						Interaktion ^f : p-Wert = 0,0052		
Abstammung: kaukasisch								
CTAP101 (N = 141)	98	98	9,2 (0,33)	90	9,6 (0,39)	0,3 (0,04)	0,29 [0,16; 0,42] < 0,0001	0,82 [0,44; 1,21]
Placebo (N = 72)	46	46	9,3 (0,27)	40	9,3 (0,53)	0,0 (0,06)		
Abstammung: nicht-kaukasisch								
CTAP101 (N = 141)	46	46	9,3 (0,37)	42	9,4 (0,41)	0,2 (0,05)	-0,03 [-0,22; 0,15] 0,7165	-0,10 [-0,61; 0,41]
Placebo (N = 72)	26	26	9,3 (0,30)	22	9,5 (0,55)	0,2 (0,07)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.1.s4 (3)</p>								

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtrate jeglicher UE“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Gesamtrate jeglicher UE			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0333		
Geschlecht: weiblich					
CTAP101 (N =144)	71	50 (70,4)	2,04 [0,91; 4,59] 0,0821	1,31 [0,94; 1,81] 0,1081	0,17 [-0,02; 0,35] 0,0857
Placebo (N = 72)	39	21 (53,8)			
Geschlecht: männlich					
CTAP101 (N =144)	73	41 (56,2)	0,56 [0,23; 1,34] 0,1872	0,81 [0,60; 1,09] 0,1623	-0,14 [-0,33; 0,06] 0,1710
Placebo (N = 72)	33	23 (69,7)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s2 (3)</p>					

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (mild)			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0084		
Dosierung: 30 µg					
CTAP101 (N =144)	32	11 (34,4)	0,13 [0,01; 1,32] 0,0533	0,43 [0,22; 0,82] 0,0107	-0,46 [-0,84; -0,07] 0,0210
Placebo (N = 72)	5	4 (80,0)			
Dosierung: 60 µg					
CTAP101 (N =144)	98	53 (54,1)	1,30 [0,68; 2,47] 0,4223	1,14 [0,83; 1,57] 0,4306	0,07 [-0,09; 0,22] 0,4216
Placebo (N = 72)	61	29 (47,5)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s7 (3)</p>					

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (moderat)“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (moderat)			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0186		
Geschlecht: weiblich					
CTAP101 (N =144)	71	28 (39,4)	3,58 [1,33; 9,65] 0,0090	2,56 [1,16; 5,65] 0,0196	0,24 [0,08; 0,40] 0,0033
Placebo (N = 72)	39	6 (15,4)			
Geschlecht: männlich					
CTAP101 (N =144)	73	21 (28,8)	0,71 [0,30; 1,69] 0,4342	0,79 [0,44; 1,41] 0,4268	-0,08 [-0,27; 0,12] 0,4433
Placebo (N = 72)	33	12 (36,4)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s2 (3)</p>					

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (moderat)“ für die Subgruppe „CKD-Stadium zu Baseline“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (moderat)			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0466		
CKD-Stadium: Stadium 3					
CTAP101 (N =144)	80	29 (36,3)	3,41 [1,19; 9,76] 0,0175	2,54 [1,07; 6,01] 0,0342	0,22 [0,06; 0,38] 0,0060
Placebo (N = 72)	35	5 (14,3)			
CKD-Stadium: Stadium 4					
CTAP101 (N =144)	64	20 (31,3)	0,84 [0,36; 1,98] 0,6884	0,89 [0,50; 1,57] 0,6865	-0,04 [-0,23; 0,15] 0,6904
Placebo (N = 72)	37	13 (35,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s5 (3)</p>					

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für die Subgruppe „Gewicht“ für die Studie CL-3002 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CL-3002	N ^a	Anteil Patienten Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0291		
Gewicht: < 94,25 kg					
CTAP101 (N =144)	77	14 (18,2)	3,00 [0,64; 14,12] 0,1479	2,64 [0,64; 10,89] 0,1805	0,11 [-0,01; 0,24] 0,0797
Placebo (N = 72)	29	2 (6,9)			
Gewicht: ≥ 94,25 kg					
CTAP101 (N =144)	67	8 (11,9)	0,35 [0,13; 0,95] 0,0341	0,43 [0,19; 0,96] 0,0396	-0,16 [-0,31; -0,00] 0,0434
Placebo (N = 72)	43	12 (27,9)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.1.s3 (3)</p>					

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

4.3.1.3.5.3 Meta-Analyse

4.3.1.3.5.3.1 Subgruppenanalysen zur Morbidität und Sicherheit

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Meta-Analyse (ITT-Population)

Endpunkt Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Morbidität									
Veränderung des iPTH-Spiegels im Plasma									
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	0,0581	0,2033	0,4043	0,4270	0,6735	0,9618	0,8175	0,3302	0,4282
zu EAP	0,0461	0,0325	0,0148	0,8714	0,5467	0,3442	0,2129	0,0769	0,4060
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 %									
zu Visite 13/ET	0,0538	0,6074	0,2801	0,4242	0,0867	0,3316	0,3751	0,8636	0,9280
zu EAP	0,0853	0,2839	0,3574	0,6790	0,3726	0,8755	0,0560	0,2245	0,2217
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 %									
zu Visite 13/ET	0,3523	0,9504	0,7647	0,8166	0,3047	0,4158	0,7069	0,1730	0,4886
zu EAP	0,0457	0,9870	0,6665	0,5560	0,1995	0,6286	0,2221	0,5104	0,8487

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

Endpunkt Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)	Dosierung (30 µg vs. 60 µg)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,5571	0,0455	0,7792	0,5744	0,8801	0,2655	0,1983	0,6359	0,0338
<i>zu EAP</i>	0,0278	0,0706	0,5014	0,0930	0,2700	0,9316	0,1615	0,1642	0,0341
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,6865	0,4257	0,3183	0,2391	0,5618	0,3812	0,8666	0,0009	0,0602
<i>zu EAP</i>	0,4398	0,6681	0,1359	0,2960	0,7533	0,4963	0,4237	0,0038	0,2098
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)									

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit der Meta-Analyse (ITT-Population)

Endpunkt Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Sicherheit									
Sicherheits-relevanten sHPT-assoziierten Parameter									
Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,7849	0,4986	0,4559	0,0197	0,4343	0,5798	0,4020	0,5799	0,9475
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Anteil Patienten mit einer Hyperkalzurie	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum									
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl)									
<i>zu Visite 13/ET</i>	0,9660	0,6219	0,4573	0,1571	0,4747	0,9897	0,7414	0,5747	0,3998
<i>zu EAP</i>	0,5618	0,8782	0,1839	0,2086	0,6219	0,9254	0,6073	0,6574	0,5386
Anteil Patienten mit einer Hyperphosphatämie ^a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a

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

Endpunkt Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
Veränderung des FGF-Spiegels (pg/ml) im Serum									
Absolute Veränderung des FGF-23-Spiegels (pg/ml)									
zu Visite 13/ET	0,9293	0,1099	0,3450	0,6809	0,2804	0,9921	0,9862	0,7396	0,4660
Veränderung der Nierenfunktion									
Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m ²)									
zu Visite 13/ET	0,7350	0,4980	0,1347	0,0002	0,5998	0,9030	0,4106	0,2645	0,0820
Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin									
zu Visite 13/ET	0,0218	0,5608	0,1800	0,5550	0,7469	0,3759	0,2412	0,1457	0,3822
Übersicht der UE									
Jegliche UE (Gesamtrate)	0,7477	0,0650	0,2367	0,1952	0,7458	0,8882	0,0083	0,0491	0,7492
SUE	0,7152	0,2207	0,2185	0,9904	0,6087	0,5802	0,2373	0,6028	0,7528
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,2216	0,4614	0,8734	0,8388	0,5530	0,3848	0,3556	0,9320	0,0354
UE, die zum Studienabbruch führten	0,2523	0,9946	0,8167	0,8265	0,2331	0,6155	0,5048	0,8399	0,1208
UE, die zu Tod führten	0,7642	0,6767	0,5460	0,7139	0,3836	0,5854	0,3603	0,5722	0,1392

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

Endpunkt Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D- Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE nach Schweregrad									
mild	0,8568	0,0366	0,2253	0,2194	0,3124	0,8165	0,0008	0,1567	0,4295
moderat	0,4282	0,0118	0,9440	0,3042	0,1167	0,3321	0,6748	0,5886	0,8382
schwer	0,4003	0,7725	0,9961	0,6665	0,3596	0,2234	0,0842	0,8133	0,3731
UE von besonderem Interesse									
akutes Nierenversagen	0,9097	0,6007	0,4248	0,6952	0,2988	0,2227	0,7232	0,5072	0,8761
akutes Nierenversagen (schwer)	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
akutes Nierenversagen (schwerwiegend)	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	0,4243	_ ^a
akutes Nierenversagen (nicht- schwer)	0,6094	0,2282	0,6319	0,9794	0,6949	0,3503	0,6752	0,3572	0,7378
Herzversagen	0,9079	0,8494	0,5125	0,6563	0,1767	0,0481	0,8251	0,3004	0,6508
Herzversagen (schwer)	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Herzversagen (schwerwiegend)	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Herzversagen (nicht-schwer)	0,8394	0,6661	0,2390	0,8104	0,4536	0,0309	0,9502	0,2928	0,7120

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

Endpunkt Meta-Analyse	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Gewicht ($< 94,25$ kg vs. $\geq 94,25$ kg)	Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)	CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)	Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel $\leq 113,7$ pg/ml vs. $113,8-153,6$ pg/ml vs. $\geq 153,7$ pg/ml)	Dosierung (30 μ g vs. 60 μ g)	Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)	25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse									
jegliche UE	0,1404	0,6233	0,7277	0,2622	0,2831	0,7402	0,6848	0,5427	0,3402
SUE	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
schwere UE	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
UE nach SOC und PT^b									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,4212	0,4410	0,0723	0,2899	0,3282	0,0755	0,9674	0,1410	0,0358
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ^c									
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ^c									
UE nach SOC und PT, die zum Abbruch führten ^a									

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

<p>Endpunkt Meta-Analyse</p>	<p>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p>	<p>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</p>	<p>Gewicht (< 94,25 kg vs. ≥ 94,25 kg)</p>	<p>Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)</p>	<p>CKD-Stadien zu Baseline (Stadium 3 vs. Stadium 4)</p>	<p>Schwere des sHPT zu Baseline (iPTH-Spiegel ≤ 113,7 pg/ml vs. 113,8-153,6 pg/ml vs. ≥ 153,7 pg/ml)</p>	<p>Dosierung (30 µg vs. 60 µg)</p>	<p>Einnahme von Vitamin D-Supplementen zu Baseline (ja vs. nein)</p>	<p>25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)</p>
<p>a: Aufgrund geringer Fallzahlen konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.</p> <p>b: Die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn das Ergebnisse der Hauptanalyse (ITT-Population) statistisch signifikant war.</p> <p>c: Es traten dieselben UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf, die auch bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Zusätzlich trat das UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC - Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auf.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>									

Da die Ergebnisse der Meta-Analyse der ITT- und PP-Population (Sensitivitätsanalyse) der überwiegend gleichgerichtet sind und somit auch keine abweichenden Ergebnisse zwischen ITT- und PP-Population für die Subgruppenanalysen zu erwarten sind, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für die PP-Population verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der PP-Population sind im Nachberechnungsdokument erfasst (3) und zudem im Anhang 4-H abgelegt.

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.

Für die Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 wurden für 22 (Unter)-Endpunkte neun Subgruppenanalysen durchgeführt. Insgesamt zeigten sich 21 Belege für eine Effektmodifikation. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt auf einem niedrigen Niveau und es waren keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die Detailergebnisse zu den Subgruppenanalysen für die ITT-Population der Meta-Analyse dargestellt (Tabelle 4-126 bis Tabelle 4-146).

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) zu EAP							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0461	
Alter: < 65 Jahre								
CTAP101 (N = 285)	109	109	156,2 (69,43)	94	119,0 (75,04)	-32,5 (5,39)	-32,65 [-50,06; -15,24] 0,0003	-0,63 [-0,97; -0,30]
Placebo (N = 144)	62	62	154,6 (66,65)	56	150,7 (66,70)	0,2 (6,96)		
Alter: ≥ 65 Jahre								
CTAP101 (N = 285)	176	176	141,7 (53,12)	147	106,5 (57,66)	-32,1 (3,17)	-42,67 [-53,69; -31,64] <0,0001	-1,09 [-1,40; -0,79]
Placebo (N = 144)	82	82	144,6 (45,19)	69	152,1 (64,06)	10,6 (4,60)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s1 (3)</p>								

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) zu EAP							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0325	
Geschlecht: weiblich								
CTAP101 (N =285)	142	142	143,2 (58,75)	121	104,0 (49,12)	-37,3 (3,47)	-46,33 [-58,05; -34,62] < 0,0001	-1,12 [-1,45; -0,80]
Placebo (N = 144)	72	72	148,9 (61,65)	63	153,5 (71,14)	9,0 (4,81)		
Geschlecht: männlich								
CTAP101 (N =285)	143	143	151,2 (61,53)	120	118,8 (77,52)	-27,2 (4,47)	-30,82 [-45,95; -15,70] < 0,0001	-0,63 [-0,94; -0,32]
Placebo (N = 144)	72	72	148,8 (48,96)	62	149,3 (58,60)	3,6 (6,23)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s2 (3)</p>								

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP für die Subgruppe „Gewicht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) zu EAP							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0148	
Gewicht: < 94,25 kg								
CTAP101 (N = 285)	150	150	148,7 (64,65)	124	108,8 (62,02)	-38,2 (3,40)	-45,96 [-58,02; -33,90] < 0,0001	-1,17 [-1,51; -0,84]
Placebo (N = 144)	65	65	154,1 (64,32)	56	153,7 (70,98)	7,8 (5,08)		
Gewicht: ≥ 94,25 kg								
CTAP101 (N = 285)	135	135	145,6 (55,00)	117	114,1 (68,42)	-25,7 (4,59)	-30,92 [-45,82; -16,02] < 0,0001	-0,61 [-0,91; -0,31]
Placebo (N = 144)	79	79	144,6 (46,95)	69	149,6 (60,17)	5,2 (5,99)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s3 (3)</p>								

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ “ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu EAP n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ zu EAP			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0457		
Alter: < 65 Jahre					
CTAP101 (N = 285)	109	70 (64,2)	3,50 [1,82; 6,75] 0,0001	1,90 [1,30; 2,76] 0,0008	0,30 [0,16; 0,45] < 0,0001
Placebo (N = 144)	62	21 (33,9)			
Alter: ≥ 65 Jahre					
CTAP101 (N = 285)	176	107 (60,8)	7,53 [3,93; 14,43] < 0,0001	3,56 [2,18; 5,82] < 0,0001	0,44 [0,33; 0,55] < 0,0001
Placebo (N = 144)	82	14 (17,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.2.s1 (3)</p>					

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu EAP für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) zu EAP							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0278	
Alter: < 65 Jahre								
CTAP101 (N = 285)	109	109	18,6 (5,18)	94	63,1 (23,91)	44,6 (1,99)	45,42 [39,00; 51,85] < 0,0001	2,39 [1,96; 2,81]
Placebo (N = 144)	62	62	19,1 (6,15)	56	17,8 (6,38)	-0,9 (2,57)		
Alter: ≥ 65 Jahre								
CTAP101 (N = 285)	176	176	20,8 (5,26)	148	69,3 (20,03)	48,4 (1,33)	48,83 [44,17; 53,50] < 0,0001	3,05 [2,64; 3,45]
Placebo (N = 144)	82	82	19,5 (4,89)	69	19,1 (6,43)	-0,4 (1,95)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und Standardabweichungen von ER-Calcifediol und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s1 (3)</p>								

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) zu Visite 13/ET						Interaktion ^f : p-Wert = 0,0455		
Geschlecht: weiblich								
CTAP101 (N = 285)	142	142	20,0 (5,08)	131	70,8 (23,82)	51,0 (1,72)	52,39 [46,42; 58,37] < 0,0001	2,64 [2,24; 3,04]
Placebo (N = 144)	72	72	19,2 (5,08)	63	18,1 (6,28)	-1,4 (2,49)		
Geschlecht: männlich								
CTAP101 (N = 285)	143	143	19,9 (5,57)	132	60,0 (24,15)	40,1 (1,68)	40,52 [34,79; 46,24] < 0,0001	2,10 [1,74; 2,45]
Placebo (N = 144)	72	72	19,4 (5,84)	67	19,1 (6,76)	-0,4 (2,37)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s2 (3)</p>								

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0338	
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: < 20 ng/ml								
CTAP101 (N = 285)	138	138	15,3 (2,94)	129	60,5 (26,60)	45,2 (1,93)	44,86 [38,27; 51,46] < 0,0001	2,06 [1,70; 2,42]
Placebo (N = 144)	76	76	15,1 (3,23)	66	15,4 (5,47)	0,4 (2,73)		
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: ≥ 20 ng/ml								
CTAP101 (N = 285)	147	147	24,3 (2,80)	134	70,1 (21,46)	45,9 (1,56)	48,09 [42,66; 53,52] < 0,0001	2,64 [2,24; 3,03]
Placebo (N = 144)	68	68	24,0 (3,12)	64	22,0 (5,79)	-2,2 (2,27)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s9 (3)</p>								

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu EAP für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		EAP		Veränderung von Baseline zu EAP	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g ^e [95 %-KI]
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu EAP							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0341	
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: < 20 ng/ml								
CTAP101 (N = 285)	138	138	15,3 (2,94)	121	61,9 (23,28)	46,6 (1,72)	46,35 [40,61; 52,08] < 0,0001	2,46 [2,07; 2,85]
Placebo (N = 144)	76	76	15,1 (3,23)	66	15,2 (5,19)	0,3 (2,34)		
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: ≥ 20 ng/ml								
CTAP101 (N = 285)	147	147	24,3 (2,80)	121	71,9 (18,97)	47,7 (1,45)	49,65 [44,64; 54,66] < 0,0001	3,10 [2,65; 3,55]
Placebo (N = 144)	68	68	24,0 (3,12)	59	22,3 (5,56)	-2,0 (2,08)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s9 (3)</p>								

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml, zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu Visite 13/ET Interaktion ^e : p-Wert = 0,0009					
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: ja					
CTAP101 (N = 285)	44	38 (86,4)	19,00 [5,03; 71,75] < 0,0001	3,45 [1,60; 7,45] 0,0016	0,61 [0,40; 0,83] < 0,0001
Placebo (N = 144)	20	5 (25,0)			
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: nein					
CTAP101 (N = 285)	241	202 (83,8)	208,91 [63,19; 690,63] < 0,0001	34,64 [11,31; 106,09] < 0,0001	0,81 [0,76; 0,87] < 0,0001
Placebo (N = 144)	124	3 (2,4)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml“ zu EAP für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu EAP			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0038		
Vitamin D-Einnahme: ja					
CTAP101 (N = 285)	44	36 (81,8)	18,00 [4,73; 68,53] < 0,0001	4,09 [1,68; 9,94] 0,0019	0,62 [0,41; 0,83] < 0,0001
Placebo (N = 144)	20	4 (20,0)			
Vitamin D-Einnahme: nein					
CTAP101 (N = 285)	241	197 (81,7)	180,58 [54,87,19; 259,33] < 0,0001	33,79 [11,03; 103,49] < 0,0001	0,79 [0,74; 0,85] < 0,0001
Placebo (N = 144)	124	3 (2,4)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des Kalzium-Spiegels (mg/dl) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0197	
Abstammung: kaukasisch								
CTAP101 (N = 285)	183	183	9,2 (0,31)	168	9,5 (0,47)	0,3 (0,03)	0,26 [0,16; 0,36] < 0,0001	0,68 [0,41; 0,94]
Placebo (N = 144)	94	94	9,2 (0,29)	85	9,3 (0,44)	0,1 (0,04)		
Abstammung: nicht-kaukasisch								
CTAP101 (N = 285)	102	102	9,3 (0,33)	95	9,4 (0,42)	0,2 (0,04)	0,04 [-0,09; 0,17] 0,5341	0,15 [-0,20; 0,50]
Placebo (N = 144)	50	50	9,3 (0,27)	45	9,4 (0,42)	0,2 (0,05)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.1.s4 (3)</p>								

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²)“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Abstammung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m²) zu Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0002	
Abstammung: kaukasisch								
CTAP101 (N = 285)	183	183	29,4 (9,57)	168	27,4 (9,68)	-1,9 (0,43)	-2,10 [-3,55; -0,65] 0,0048	-0,36 [-0,62; -0,09]
Placebo (N = 144)	94	94	30,9 (9,92)	85	31,1 (11,43)	0,2 (0,60)		
Abstammung: nicht-kaukasisch								
CTAP101 (N = 285)	102	101	32,9 (11,71)	95	33,6 (13,71)	0,9 (0,81)	3,56 [0,73; 6,40] 0,0141	0,47 [0,12; 0,83]
Placebo (N = 144)	50	50	34,3 (10,74)	45	31,4 (10,15)	-2,6 (1,18)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.12.1.2.s4 (3)</p>								

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin“ zu Visite 13/ET für die Subgruppe „Alter“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) im Urin Visite 13/ET							Interaktion ^f : p-Wert = 0,0218	
Alter: < 65 Jahre								
CTAP101 (N = 285)	109	91	0,7 (0,87)	88	0,7 (0,86)	-0,0 (0,09)	-0,25 [-0,56; 0,06] 0,1183	-0,28 [-0,63; 0,08]
Placebo (N = 144)	62	50	1,0 (1,16)	48	1,0 (1,61)	0,2 (0,13)		
Alter: ≥ 65 Jahre								
CTAP101 (N = 285)	176	135	0,7 (0,93)	114	0,9 (1,41)	0,2 (0,08)	0,24 [-0,04; 0,52] 0,0955	0,29 [-0,04; 0,61]
Placebo (N = 144)	82	67	0,6 (0,95)	55	0,5 (0,76)	-0,1 (0,12)		
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate in der spezifischen Subgruppe enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Das Hedges'g wird auf der Grundlage der MW und SD von CTAP101 und Placebo in der jeweiligen Subgruppe berechnet.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem Hedges'g unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.15.1.1.s1 (3)</p>								

Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtrate jeglicher UE“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit jeglichem UE			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0083		
Dosierung: 30 µg					
CTAP101 (N = 285)	50	28 (56,0)	0,14 [0,02; 1,20] 0,0435	0,62 [0,45; 0,86] 0,0038	-0,34 [-0,57; -0,11] 0,0040
Placebo (N = 144)	10	9 (90,0)			
Dosierung: 60 µg					
CTAP101 (N = 285)	206	146 (70,9)	1,00 [0,61; 1,63] 0,9855	1,00 [0,87; 1,55] 0,9855	-0,00 [-0,10; 0,10] 0,9855
Placebo (N = 144)	124	88 (71,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s7 (3)</p>					

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0354		
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: < 20 ng/ml					
CTAP101 (N = 285)	138	10 (7,2)	0,77 [0,28; 2,11] 0,6111	0,79 [0,31; 1,98] 0,6111	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,6220
Placebo (N = 144)	76	7 (9,2)			
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: ≥ 20 ng/ml					
CTAP101 (N = 285)	147	21 (14,3)	5,50 [1,25; 24,18] 0,0123	4,86 [1,17; 20,13] 0,0293	0,11 [0,04; 0,18] 0,0013
Placebo (N = 144)	68	2 (2,9)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s9 (3)</p>					

Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtrate jeglicher UE“ für die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Supplementen“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Gesamtrate jeglicher UE			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0491		
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: ja					
CTAP101 (N = 285)	44	30 (68,2)	0,24 [0,05; 1,17] 0,0617	0,76 [0,59; 0,97] 0,0290	-0,22 [-0,41; -0,03] 0,0247
Placebo (N = 144)	20	18 (90,0)			
Einnahme von Vitamin D-Supplementen: nein					
CTAP101 (N = 285)	241	162 (67,2)	1,05 [0,66; 1,66] 0,8339	1,02 [0,87; 1,19] 0,8348	0,01 [-0,09; 0,11] 0,8343
Placebo (N = 144)	124	82 (66,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s8 (3)</p>					

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (mild)			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0366		
Geschlecht: weiblich					
CTAP101 (N = 285)	142	89 (62,7)	1,20 [0,67; 2,14] 0,5379	1,07 [0,85; 1,36] 0,5456	0,04 [-0,10; 0,18] 0,5401
Placebo (N = 144)	72	42 (58,3)			
Geschlecht: männlich					
CTAP101 (N = 285)	143	63 (44,1)	0,53 [0,30; 0,94] 0,0301	0,74 [0,57; 0,96] 0,0243	-0,16 [-0,30; -0,02] 0,0277
Placebo (N = 144)	72	43 (59,7)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s2 (3)</p>					

Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (mild)“ für die Subgruppe „Dosierung“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (mild)			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0008		
Dosierung: 30 µg					
CTAP101 (N = 285)	50	21 (42,0)	0,08 [0,01; 0,68] 0,0056	0,47 [0,32; 0,69] 0,0001	-0,48 [-0,71; -0,25] < 0,0001
Placebo (N = 144)	10	9 (90,0)			
Dosierung: 60 µg					
CTAP101 (N = 285)	206	119 (57,8)	0,92 [0,59; 1,45] 0,7330	0,97 [0,80; 1,17] 0,7316	-0,02 [-0,13; 0,09] 0,7325
Placebo (N = 144)	124	74 (59,7)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s7 (3)</p>					

Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach Schweregrad (moderat)“ für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach Schweregrad (moderat)			Interaktion: p-Wert = 0,0118		
Geschlecht: weiblich					
CTAP101 (N = 285)	142	52 (36,6)	2,02 [1,05; 3,88], 0,0326	1,65 [1,02; 2,67] 0,0428	0,14 [0,02; 0,27] 0,0234
Placebo (N = 144)	72	16 (22,2)			
Geschlecht: männlich					
CTAP101 (N = 285)	143	47 (32,9)	0,65 [0,36; 1,16] 0,1425	0,76 [0,54; 1,09] 0,1351	-0,10 [-0,24; 0,04] 0,1475
Placebo (N = 144)	72	31 (43,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der RD < 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i>-Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.3.1.s2 (3)</p>					

Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Herzversagen“ für die Subgruppe „Schwere des sHPT zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE von besonderem Interesse - Herzversagen			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0481		
iPTH-Spiegel zu Baseline: ≤ 113,7 pg/ml					
CTAP101 (N = 285)	96	3 (3,1)	0,22 [0,05; 0,90] 0,0232	0,24 [0,06; 0,92] 0,0367	-0,10 [-0,20; 0,00] 0,0600
Placebo (N = 144)	46	6 (13,0)			
iPTH-Spiegel zu Baseline: 113,8 - 153,6 pg/ml					
CTAP101 (N = 285)	94	13 (13,8)	2,51 [0,68; 9,28] 0,1546	2,30 [0,69; 7,71] 0,1753	0,08 [-0,02; 0,17] 0,1097
Placebo (N = 144)	50	3 (6,0)			
iPTH-Spiegel zu Baseline: ≥ 153,7 pg/ml					
CTAP101 (N = 285)	95	9 (9,5)	0,73 [0,24; 2,19] 0,5770	0,76 [0,29; 2,01] 0,5765	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,5916
Placebo (N = 144)	48	6 (12,5)			
UE von besonderem Interesse – Herzversagen (nicht schwer)			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0309		
iPTH-Spiegel zu Baseline: ≤ 113,7 pg/ml					
CTAP101 (N = 285)	96	2 (2,1)	0,14 [0,03; 0,73] 0,0080	0,16 [0,03; 0,76] 0,0213	-0,11 [-0,21; -0,01] 0,0342
Placebo (N = 144)	46	6 (13,0)			
iPTH-Spiegel zu Baseline: 113,8 - 153,6 pg/ml					
CTAP101 (N = 285)	94	12 (12,8)	2,29 [0,62; 8,54] 0,2057	2,13 [0,63; 7,19] 0,2243	0,07 [-0,03; 0,16] 0,1595
Placebo (N = 144)	50	3 (6,0)			
iPTH-Spiegel zu Baseline: ≥ 153,7 pg/ml					
CTAP101 (N = 285)	95	6 (6,3)	0,47 [0,14; 1,55] 0,2078	0,51 [0,17; 1,48] 0,2141	-0,06 [-0,17; 0,04] 0,2509
Placebo (N = 144)	48	6 (12,5)			

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i> -Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.7.s6 (3)					

Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sind für die Subgruppe „25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline“ für die Meta-Analyse (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Meta-Analyse	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
UE nach SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Interaktion ^e : p-Wert = 0,0358		
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: < 20 ng/ml					
CTAP101 (N = 285)	138	17 (12,3)	0,32 [0,16; 0,66] 0,0013	0,41 [0,23; 0,71] 0,0017	-0,18 [-0,30; -0,06] 0,0026
Placebo (N = 144)	76	23 (30,3)			
25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline: ≥ 20 ng/ml					
CTAP101 (N = 285)	147	29 (19,7)	0,95 [0,46; 1,94] 0,8834	0,96 [0,54; 1,69] 0,8832	-0,01 [-0,12; 0,11] 0,8841
Placebo (N = 144)	68	14 (20,6)			
a: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem InRR unter Verwendung des <i>Fixed-Effect</i> -Modells. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.4.1.1.s9 (3)					

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	Quellen
CL-3001	<u>Studienunterlagen</u> Studienbericht (71), Studienprotokoll (67), SAP (68) <u>Registereinträge</u> ClinicalTrials.gov (78), ICTRP (79) <u>Publikationen</u> Sprague et al, 2016 (82), Sprague et al, 2017 (83) <u>weitere Quellen</u> Nachberechnungsdokument (3)
CL-3002	<u>Studienunterlagen</u> Studienbericht (72), Studienprotokoll (69), SAP (70) <u>Registereinträge</u> ClinicalTrials.gov (80), ICTRP (81) <u>Publikationen</u> Sprague et al, 2016 (82), Sprague et al, 2017 (83) <u>weitere Quellen</u> Nachberechnungsdokument (3)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-147: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Tabelle 4-150: 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
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-151: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* 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 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Tabelle 4-155: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

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 4-156: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In Deutschland wurde retardiertes Calcifediol (Bezeichnung der Studienmedikation CTAP101; Handelsname Rayaldee®) am 18. August durch das BfArM zugelassen, somit gilt dessen Wirksamkeit und Sicherheit als belegt. Grundlage der Zulassung bildeten u. a. die Daten der randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Schwesterstudien CL-3001 und CL-3002, die auch im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden und deren Ergebnisse einzeln und als Meta-Analyse, die aufgrund des identischen Studiendesigns erfolgte, dargestellt. Weitere Studien, die den definierten Ein- und Ausschlusskriterien Tabelle 4-2 entsprechen, wurden weder in der bibliographischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2) noch in der Studienregisterrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.3) identifiziert. Gemäß der Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 SGB V ist das Studiendesign der Schwesterstudien CL-3001 und CL-3001 aufgrund des Vergleichs zu Placebo nicht geeignet, um entsprechend der Anforderungen der VerFO des G-BA einen Zusatznutzen abzuleiten. Dennoch ist die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie des relevanten Nutzens von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) auf Basis dieser Studien möglich.

In den Studien CL-3001 und CL-3002 wurden alle primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erreicht und die mit dem speziellen Freisetzungs- und Wirkprofil von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) einhergehenden Fähigkeiten, den pathologisch erhöhten PTH-Spiegel erheblich zu reduzieren und den Vitamin D-Spiegel deutlich zu erhöhen und somit langfristig den sHPT zu kontrollieren, wurden bestätigt. Dies gelingt, ohne dabei negative Auswirkungen auf den Kalzium-, Phosphat- oder FGF-23-Spiegel im Serum zu haben, was die Prognose der behandelten Patienten verschlechtern würde.

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 Bewertung des medizinischen Nutzens von retardiertem Calcifediol (Ryaldee®) erfolgt im vorliegenden Dossier auf den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen der Studien CL-3001 und CL-3002, die als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Bei diesen pivotalen Schwesterstudien handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 bei Erwachsenen mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 und Vitamin D-Mangel untersuchen.

Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen (17).

Verbesserung des Leitsymptoms – Reduktion des PTH-Spiegels

Durch die Behandlung mit CTAP101 konnte das Leitsymptom des sHPT, der erhöhte PTH-Spiegel im Plasma, bei Patienten in den Studien CL-3001 und CL-3002 deutlich reduziert werden.

Eine frühzeitige und anhaltende Senkung des PTH-Spiegels ist für CKD-Patienten mit sHPT von essenzieller Bedeutung und hoher klinischer Relevanz. Gestützt wird dieser patientenrelevante Nutzen durch die in Deutschland gültige evidenzbasierte KDIGO-Leitlinie, die eine regelmäßige Kontrolle des PTH-Spiegels empfiehlt, um bereits auf moderate, jedoch progressive Anstiege des PTH-Spiegels und die damit einhergehenden Bleigleitsymptome frühzeitig therapeutisch reagieren zu können. Bei circa 33 % der in den Studien CL-3001 und CL-3002 mit CTAP101 behandelten Patienten (ITT-Population), hingegen bei nur 7 % der Placebo-behandelten Patienten, konnte eine deutliche PTH-Reduktion von mindestens 30 % erzielt werden. Dieser Schwellenwert ist ein etabliertes und akzeptiertes Standardmaß in klinischen Zulassungsstudien, dem bereits in ähnlichen Indikationen eine hohe Relevanz beigemessen (Abschnitt 4.2.5.2 „Patientenrelevanz der Endpunkte“) wurde. Durchschnittlich 62 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und lediglich 24 % Patienten im Placebo-Behandlungsarm erreichten eine signifikante Reduktion des PTH-Spiegels im Plasma von mindestens 10 %. Da bei einer unzulänglichen Therapie des sHPT ein stetiger Anstieg des PTH-Spiegels im Krankheitsverlauf zu erwarten ist, kann durch das Erreichen des 10 %-igen Schwellenwertes davon ausgegangen werden, dass bei fast zwei Drittel der behandelten Patienten der Krankheitsprogress aufgehalten wird. Damit werden ebenfalls die kardiovaskulären Ereignisse und die Progression der CKD positiv beeinflusst.

Relevante Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels

Aktuelle klinische Daten zeigen, dass ein 25(OH)D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml erforderlich ist, um den PTH-Spiegel bei CKD-Patienten wirksam zu senken und damit den sHPT zu kontrollieren (4). In den Studien CL-3001 und CL-3002 wiesen die Patienten nach Behandlung mit CTAP101 (ITT-Population) einen mittleren 25(OH)D-Spiegel von circa 67 ng/ml auf, der als ausreichend erachtet werden kann, um eine physiologische Kontrolle des PTH-Spiegels zu ermöglichen. Insgesamt erreichten mehr als 81 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und nur 5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm einen 25(OH)D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml bis zum Studienende. Mit diesen Ergebnissen kann gezeigt werden, dass die Behandlung mit CTAP101 den 25(OH)D-Spiegel auf ein Niveau anhebt, wie es bei CKD-Patienten mit sHPT für eine effektive Reduktion des PTH-Spiegels erforderlich und damit von hoher therapeutischer Relevanz ist.

Keine negative Auswirkung auf sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter

Ein zusätzliches Therapieziel bei der Behandlung des sHPT ist (neben der Senkung des PTH-Spiegels und der deutlicher Erhöhung des Vitamin D Spiegels) das Vermeiden von Entgleisungen der Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel wie sie bei der Behandlung mit aktiven Vitamin D-Präparaten und aktiven Vitamin D-Analoga häufig beobachtet werden. Auch wenn die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo in den Studien CL-3001 und CL-3002 für die Serumspiegel des Kalziums und Phosphats statistisch signifikant sind, sind diese Veränderungen als marginal und klinisch nicht relevant anzusehen.

Das nur gelegentliche Auftreten von Hyperkalzämien, Hyperkalzurien oder Hyperphosphatämien untermauert dies und ist im Sinne einer Vermeidung von Nebenwirkungen als patientenrelevanter Sicherheitsaspekt einzustufen.

Für FGF-23 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Somit führt die Behandlung mit CTAP101 zu vernachlässigbaren Auswirkungen auf die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und FGF-23. Diese verbleiben in ihrem physiologischen Bereich.

Keine zusätzliche Beeinträchtigung der renalen Funktion

Es wurden keine Veränderungen der eGFR und der Albuminausscheidung (g/g Kreatinin) zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo beobachtet. Damit konnte gezeigt werden, dass die spezifische sHPT-Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) die krankheitsbedingt bereits eingeschränkte renale Funktion, (gemessen anhand der eGFR und der Albuminausscheidung im Urin) nicht zusätzlich beeinträchtigt, was ebenfalls von therapeutischer Relevanz ist.

Günstiges Nebenwirkungsprofil

In der Gesamtschau der UE und für die Detaildarstellungen der UE nach SOC und PT zeichnet sich das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) mit einem günstigen und sicheren Nebenwirkungsprofil aus. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden CKD der sHPT-Patienten als positiv zu bewerten und für diese meist ältere und multi-morbide Patientenpopulation klinisch bedeutsam sowie von patientenrelevantem Nutzen.

Die frühzeitige und effektive Behandlung des sHPT ist von entscheidender Bedeutung, um den pathologisch erhöhten PTH-Spiegel, das Leitsymptom des sHPT, sowie den Vitamin D-Mangel zu korrigieren und gleichzeitig die sHPT-assoziierten Parameter Kalzium und Phosphat in ihrem physiologischen Gleichgewicht halten. Unbehandelt würde das Fortschreiten des sHPT mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Gefäßverkalkung, Knochenerkrankungen und einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse einhergehen.

In der Gesamtschau zeichnet sich retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) durch ein positives Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil im Anwendungsgebiet des sHPT bei CKD-Patienten mit Vitamin D-Mangel aus. Im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet ist retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) hinreichend geeignet, um diesen zweckmäßig und vollumfänglich zu decken.

Gemäß der Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 SGB V ist das Studiendesign der im Dossier dargestellten Studien CL-3001 und CL-3002 nicht geeignet um, entsprechend der Anforderungen der VerfO des G-BA, formal einen Zusatznutzen abzuleiten. Daher wird für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) kein Zusatznutzen beansprucht. Dennoch ist die *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH* der Ansicht, dass dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) aufgrund seines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils sowie im Hinblick auf die Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs ein ausgeprägter patientenrelevanter medizinischer Nutzen zugesprochen werden muss, auch wenn dieser nicht an den nutzenbewertungsrelevanten Kriterien des G-BA abgeleitet werden kann.

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 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit sHPT mit CKD-Stadium 3 und 4 und Vitamin D-Mangel	Kein Zusatznutzen ^a
<p>a: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, der durch das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von retardiertem Calcifediol (Rayaldee[®]), gepaart mit der Deckung des hohen medizinischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet, begründet ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation. Calcifediol. *Royaldee*® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)". 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-200, Calcifediol zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz". 2020.
3. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. "Nachberechnungen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studien CL-3001 und CL-3002 sowie für die Meta-Analyse". 2021.
4. Cozzolino M, Ketteler M. "Evaluating extended-release calcifediol as a treatment option for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)". *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20 (17):2081-2093.
5. Ennis JL, Worcester EM, Coe FL, Sprague SM. "Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low". *Journal of Nephrology*. 2016;29 (1):63-70.
6. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW. "Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease". *American Journal of Nephrology*. 2019;49 (4):284-293.
7. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, et al. "Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD". *Journal of American Society of Nephrology*. 2018;29 (2):579-590.
8. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. "Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications". *American Journal of Transplant*. 2005;5 (8):1934-1941.
9. Roodnat JJ, van Gurp EA, Mulder PG, van Gelder T, de Rijke YB, de Herder WW, et al. "High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation". *Transplantation*. 2006;82 (3):362-367.
10. Geng S, Kuang Z, Peissig PL, Page D, Maursetter L, Hansen KE. "Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease". *Osteoporosis International*. 2019;30 (10):2019-2025.

11. Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, Carrero JJ. *"Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease"*. Clinical Kidney Journal. 2021;1-8.
12. Geiger H. *"Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischer Nierenerkrankung - Risikofaktor Sekundärer Hyperparathyreoidismus"*. Beilage für Nephrologen: Springer Medizin; 2019.
13. Briggs AH, Parfrey PS, Khan N, Tseng S, Dehmel B, Kubo Y, et al. *"Analyzing Health-Related Quality of Life in the EVOLVE Trial: The Joint Impact of Treatment and Clinical Events"*. Medical Decision Making. 2016;36 (8):965-972.
14. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. *"Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease"*. International Urology and Nephrology. 2012;44 (2):541-547.
15. Khan S. *"Secondary Hyperparathyroidism Is Associated with Higher Cost of Care among Chronic Kidney Disease Patients with Cardiovascular Comorbidities"*. Nephron Clinical Practice. 2007;105 (4):c159-c164.
16. Bozic M, Diaz-Tocados JM, Bermudez-Lopez M, Forne C, Martinez C, Fernandez E, et al. *"Independent effects of secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia on chronic kidney disease progression and cardiovascular events: an analysis from the NEFRONA cohort"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021.
17. Fadda G, Germain MJ, Broumand V, Nguyen A, McGarvey N, Gitlin M, et al. *"Real-World Assessment: Clinical Effectiveness and Safety of extended-release Calcifediol"*. American Journal of Nephrology. 2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 09. Dezember 2021)"*. 2021.
19. European Medicines Agency (EMA). *"Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety - CPMP/ICH/375/95 (ICH 152 E1)"*. 1995.
20. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (AM-NutzenV) 2010 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>].
21. Toapanta Gaibor NG, Nava Perez NC, Martinez Echevers Y, Montes Delgado R, Guerrero Riscos MA. *"PTH levels and not serum phosphorus levels are a predictor of the progression of kidney disease in elderly patients with advanced chronic kidney disease"*. Nefrologia. 2017;37 (2):149-157.
22. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, Vega-Martinez A, Abad S, Verdalles-Guzman U, et al. *"Factors related with the progression of chronic kidney disease"*. Nefrologia. 2013;33 (5):685-691.

23. Ramos AM, Albalade M, Vazquez S, Caramelo C, Egado J, Ortiz A. *"Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients"*. *Kidney International Supplement*. 2008 (111):S88-93.
24. Schumock GT, Andress D, S EM, Sterz R, Joyce AT, Kalantar-Zadeh K. *"Impact of secondary hyperparathyroidism on disease progression, healthcare resource utilization and costs in pre-dialysis CKD patients"*. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24 (11):3037-3048.
25. 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 – Etelcalcetid"*. 2017.
26. Carter JL, Parker CT, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Farmer CK, et al. *"Biological Variation of Plasma and Urinary Markers of Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease"*. *Clinical Chemistry*. 2016;62 (6):876-883.
27. Andrade C. *"Signal-to-noise ratio, variability, and their relevance in clinical trials"*. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;74 (5):479-481.
28. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM. *"A Randomized Multicenter Trial of Paricalcitol versus Calcitriol for Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3–4 CKD"*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9 (9):1620-1626.
29. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. *"Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study"*. *Journal of American Society of Nephrology*. 2005;16 (3):800-807.
30. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, Frazza OJ, Charytan C, Coburn JW, et al. *"An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism"*. *Clinical Nephrology*. 2008;69 (4):269-278.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etelcalcetid (Sekundärer Hyperparathyreoidismus)"*. 2017.
32. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. *"Chronic Kidney Disease"*. *The Lancet*. 2017;389 (10075):1238-1252.
33. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *"Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)"*. 2017.
34. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. *"Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease"*. *Kidney International*. 2008;73 (11):1296-1302.

35. Goodman WG. *"The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease"*. Seminars in Dialysis. 2004;17 (3):209-216.
36. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. *"Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis"*. American Journal of Kidney Diseases. 2004;44 (6):1024-1030.
37. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. *"Association between Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Calcification: The Dallas Heart Study"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16 (2):507-513.
38. Chiu YW, Adler SG, Budoff MJ, Takasu J, Ashai J, Mehrotra R. *"Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria"*. Kidney International. 2010;77 (12):1107-1114.
39. Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. *"Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease"*. Kidney International. 2003;64 (1):263-271.
40. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. *"Progression of Coronary Artery Calcification in Predialysis Patients"*. American Journal of Nephrology. 2007;27 (2):152-158.
41. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. *"Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2014;25 (1):175-186.
42. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. *"Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial"*. JAMA. 2012;307 (7):674-684.
43. Hörl WH. *"The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes"*. Nephrology, Dialysis and Transplant. 2004;19 Suppl 5:V2-8.
44. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. *"Parathyroid hormone - a critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease"*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2014;34 (7):1333-1335.
45. Wu G-Y, Xu B-D, Wu T, Wang X-Y, Wang T-X, Zhang X, et al. *"Correlation between serum parathyroid hormone levels and coronary artery calcification in patients without renal failure"*. Biomedical Reports. 2016;5 (5):601-606.
46. Nikodimopoulou M, Liakos S. *"Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease"*. Hippokratia. 2011;15 (Suppl 1):33-38.
47. Ketteler M. *"Calcimimetikum Etelcalcetid - Calciummanagement bei der Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus"*. In: Albers DB, editor. Der Nephrologe Springer Medizin Verlag GmbH; 2018.

48. Figurek A, Vlatkovic V, Vojvodic D, Gasic B, Grujicic M. *"The frequency of bone fractures among patients with chronic kidney disease not on dialysis: two-year follow-up"*. Romanian Journal of Internal Medicine. 2017;55 (4):222-228.
49. Holick MF. *"Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application"*. Annals of Epidemiology. 2009;19 (2):73-78.
50. Gallieni M, Cozzolino M, Fallabrino G, Pasho S, Olivi L, Brancaccio D. *"Vitamin D: physiology and pathophysiology"*. The International Journal of Artificial Organs. 2009;32 (2):87-94.
51. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, et al. *"Hypovitaminosis D in chronic kidney disease"*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3 (4):1144-1151.
52. Holick MF. *"Vitamin D deficiency"*. New England Journal of Medicine. 2007;357 (3):266-281.
53. Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, de Borst MH. *"Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism"*. Nature Review Nephrology. 2009;5 (12):691-700.
54. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. *"Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies"*. American Journal of Kidney Disease. 2011;58 (3):374-382.
55. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. *"The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism"*. American Journal of Physiology Renal Physiology. 2005;288 (2):F253-264.
56. Aladrén Regidor MJ. *"Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients"*. Clinical Nephrology. 2009;71 (2):207-213.
57. Zheng CM, Zheng JQ, Wu CC, Lu CL, Shyu JF, Yung-Ho H, et al. *"Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality?"*. Bone. 2016;87:57-70.
58. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. *"Vascular calcification and renal bone disorders"*. Scientific World Journal. 2014;2014:637065.
59. Friedl C, Zitt E. *"Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease"*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2017;10:109-122.
60. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. *"Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism"*. Kidney International. 2003;63 (4):1483-1490.

61. Ketteler M, Floege J. *"Update 2017 der KDIGO-Leitlinie zu den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung (deutsche Übersetzung)"*. Der Nephrologe. 2017;12 (6):433-437.
62. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. *"Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD)"*. Bonekey Reports. 2014;3:498.
63. Clarke BL. *"FGF23 regulation of phosphorus homeostasis is dependent on PTH"*. Endocrinology. 2011;152 (11):4016-4018.
64. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. *"Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism"*. Annual Review of Physiology. 2013;75:503-533.
65. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). *"Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053048. DEGAM-Leitlinie Nr. 22."*. 2019.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Allgemeine Methoden. Version 6.0"*. 2020.
67. OPKO IP Holdings II Inc. *"Protocol CTAP101-CL-3001: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTAP101 Capsules to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Subjects with Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease and Vitamin D Insufficiency"*. 2013.
68. OPKO IP Holdings II Inc. *"Statistical Analysis Plan CTAP101-CL-3001: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTAP101 Capsules to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Subjects with Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease and Vitamin D Insufficiency"*. 2013.
69. OPKO IP Holdings II Inc. *"Protocol CTAP101-CL-3002: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTAP101 Capsules to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Subjects with Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease and Vitamin D Insufficiency"*. 2013.
70. OPKO IP Holdings II Inc. *"Statistical Analysis Plan CTAP101-CL-3002: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTAP101 Capsules to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Subjects with Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease and Vitamin D Insufficiency"*. 2013.
71. OPKO IP Holdings II Inc. *"Clinical Study Report CTAP101-CL-3001: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTAP101 Capsules to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Subjects with Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease and Vitamin D Insufficiency"*. 2015.

72. OPKO IP Holdings II Inc. *"Clinical Study Report CTAP101-CL-3002: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTAP101 Capsules to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Subjects with Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease and Vitamin D Insufficiency"*. 2015.
73. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Chapter 4: Effect sizes based on means. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. p. 21-32.
74. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Chapter 5: Effect sizes based on binary data (2x2 tables). *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. p. 21-32.
75. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *"Measuring inconsistency in meta-analyses"*. *BMJ*. 2003;327 (7414):557-560.
76. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Chapter 16: Identify and quantifying Heterogeneity. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. p. 107-133.
77. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Chapter 19: Subgroup Analysis. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. p. 149-186.
78. ClinicalTrials.gov. *"ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of CTAP101 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stage 3 or 4 CKD and Vitamin D Insufficiency (NCT01651000)"*. 2012.
79. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). *"ICTRP: Safety and Efficacy of CTAP101 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stage 3 or 4 CKD and Vitamin D Insufficiency (NCT01651000)"*. 2012.
80. ClinicalTrials.gov. *"ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of CTAP101 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stage 3 or 4 CKD and Vitamin D Insufficiency (NCT01704079)"*. 2012.
81. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). *"ICTRP: Safety and Efficacy of CTAP101 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stage 3 or 4 CKD and Vitamin D Insufficiency (NCT01704079)"*. 2012.
82. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, Strugnell SA, Ali S, Mangoo-Karim R, et al. *"Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease"*. *American Journal of Nephrology*. 2016;44 (4):316-325.
83. Sprague SM, Strugnell SA, Bishop CW. *"Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease"*. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2017;12 (5):289-301.
84. Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, et al. *"Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease"*. *Nefrologia*. 2014;34 (3):302-316.

85. NICE Clinical Guidelines. "*Chronic kidney disease in adults: assessment and management*". In: (UK) NifHaCE, editor. 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

Datenbankname^a	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Calcifediol/	364
2	Rayaldee.mp.	4
3	(CTAP101 or CTAP 101 or CTAP-101).mp.	11
4	Calcifediol.mp.	619
5	(Calcidiol or Calderol or Dedrogyl or Hidroferol or delakmin or didrogyl or dydrogil).mp.	107
6	(25-Hydroxycholecalciferol or 25-Hydroxycoleciferol).mp.	115
7	(25-Hydroxyvitamin D 3 or 25-Hydroxyvitamin D3 or 25 Hydroxy Vitamin D 3).mp.	227
8	(25-Hydroxyvitamin D or 25 Hydroxy Vitamin D).mp.	3.436
9	(U 32070 or U-32070 or U32070).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or	3.998
11	exp Hyperparathyroidism, Secondary/	382
12	(secondary adj4 (hyperparathyroidism* or hyper-parathyroidism* or parathyroidism*)).mp.	1054
13	sHPT.ti,ab.	249
14	11 or 12 or 13	1.063
15	10 and 14	133
16	remove duplicates from 15	45
a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche“ zu finden.		

Datenbankname^a	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) (MEDLINE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Calcifediol/	4.213
2	Rayaldee.mp.	3
3	(CTAP101 or CTAP 101 or CTAP-101).mp.	0
4	Calcifediol.mp.	4.339
5	(Calcidiol or Calderol or Dedrogyl or Hidroferol or delakmin or didrogyl or dydrogil).mp.	491
6	(25-Hydroxycholecalciferol or 25-Hydroxycolecalfiferol).mp.	1.171
7	(25-Hydroxyvitamin D 3 or 25-Hydroxyvitamin D3 or 25 Hydroxy Vitamin D 3).mp.	3.617
8	(25-Hydroxyvitamin D or 25 Hydroxy Vitamin D).mp.	17.012
9	(U 32070 or U-32070 or U32070).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	22.335
11	exp Hyperparathyroidism, Secondary/	8.721
12	(secondary adj4 (hyperparathyroidism* or hyper-parathyroidism* or parathyroidism*)).mp.	9.518
13	sHPT.ti.ab.	923
14	11 or 12 or 13	12.371
15	10 and 14	896
16	randomized controlled trial.pt.	550.502
17	controlled clinical trial.pt.	94.543
18	randomi#ed.ab.	646.533
19	placebo.ab.	223.192
20	clinical trials as topic.sh.	198.141
21	randomly.ab.	370.002
22	trial.ti.	251.278
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.448.356
24	exp animals/ not humans.sh.	4.916.277
25	23 not 24	1.334.580
26	randomized controlled trial.pt.	550.502
27	randomi#ed.mp.	969.712
28	placebo*.mp.	244.906

Datenbankname^a	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) (MEDLINE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
29	26 or 27 or 28	1.042.390
30	15 and 25	111
31	15 and 29	87
32	30 or 31	115
33	limit 32 to (english or german)	110
34	remove duplicates from 33	110
<p>* Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>** 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.</p> <p>a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche“ zu finden.</p>		

Datenbankname^a	Embase 1974 to 2021 November 17 (EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006*	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp calcifediol/	9.639
2	Royaldee.mp.	12
3	(CTAP101 or CTAP 101 or CTAP-101).mp.	6
4	Calcifediol.mp.	10.076
5	(Calcidiol or Calderol or Dedrogyl or Hidroferol or delakmin or didrogyl or dydrogil).mp.	2.012
6	(25-Hydroxycholecalciferol or 25-Hydroxycoleciferol).mp.	1.699
7	(25-Hydroxyvitamin D 3 or 25-Hydroxyvitamin D3 or 25 Hydroxy Vitamin D 3).mp.	3.479
8	(25-Hydroxyvitamin D or 25 Hydroxy Vitamin D).mp.	30.378
9	(U 32070 or U-32070 or U32070).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	40.492
11	exp secondary hyperparathyroidism/	9.055
12	(secondary adj4 (hyperparathyroidism* or hyper-parathyroidism* or parathyroidism*)).mp.	13.078
13	sHPT.ti,ab.	1.528
14	11 or 12 or 13	13.152
15	10 and 14	1.646
16	random*.tw.	1.725.048
17	placebo*.mp.	484.240
18	double-blind*.tw.	224.936
19	16 or 17 or 18	1.989.326
20	15 and 19	216
21	20 not Medline.cr.	208
22	limit 21 to (english or german)	204
23	remove duplicates from 22	141
<p>* 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.</p> <p>a: Die Entfernung der Duplikate wurde über eine separate Suche durchgeführt. Diese Suche ist in der untenstehenden Tabelle „Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid® Medline, Embase: Duplikatsuche“ zu finden.</p>		

Datenbankname	EBM Reviews - <i>Cochrane</i> Central Register of Controlled Trials October 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Embase 1974 to 2021 November 17: Duplikatsuche	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Calcifediol/	14.216
2	Rayaldee.mp.	19
3	(CTAP101 or CTAP 101 or CTAP-101).mp.	17
4	Calcifediol.mp.	15.034
5	(Calcidiol or Calderol or Dedrogyl or Hidroferol or delakmin or didrogyl or dydrogil).mp.	2.610
6	(25-Hydroxycholecalciferol or 25-Hydroxycoleciferol).mp.	2.985
7	(25-Hydroxyvitamin D 3 or 25-Hydroxyvitamin D3 or 25 Hydroxy Vitamin D 3).mp.	7.323
8	(25-Hydroxyvitamin D or 25 Hydroxy Vitamin D).mp.	50.826
9	(U 32070 or U-32070 or U32070).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	66.825
11	exp Hyperparathyroidism, Secondary/	18.158
12	(secondary adj4 (hyperparathyroidism* or hyper-parathyroidism* or parathyroidism*)).mp.	23.650
13	sHPT.ti,ab.	2.700
14	11 or 12 or 13	26.586
15	10 and 14	2.675
	EBM Reviews - <i>Cochrane</i> Central Register of Controlled Trials <October 2021>	133
	Embase <1974 to 2021 November 17>	1.646
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) ...	896
16	randomized controlled trial.pt.	1.087.806
17	controlled clinical trial.pt	187.155
18	randomized.ab.	2.323.338
19	placebo.ab.	855.004
20	clinical trials as topic.sh.	231.447
21	randomly.ab.	1.143.387
22	trial.ti.	960.387
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	4.355.168
24	exp animals/ not humans.sh.	32.723.540
25	23 not 24	2.779.112

Datenbankname	EBM Reviews - <i>Cochrane</i> Central Register of Controlled Trials October 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Embase 1974 to 2021 November 17: Duplikatsuche	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
26	randomized controlled trial.pt.	1087806
27	randomized.mp	3378200
28	placebo*.mp.	1081602
29	26 or 27 or 28	3921545
30	15 and 25	231
31	15 and 29	438
32	30 or 31	476
33	limit 32 to (english or german)	449
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2021>	106
	Embase <1974 to 2021 November 17>	233
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	110
34	exp calcifediol/	14.216
35	Rayaldee.mp.	19
36	(CTAP101 or CTAP 101 or CTAP-101).mp.	17
37	Calcifediol.mp.	15.034
38	(Calcidiol or Calderol or Dedrogyl or Hidroferol or delakmin or didrogyl or dydrogil).mp.	2.610
39	(25-Hydroxycholecalciferol or 25-Hydroxycolecalfiferol).mp.	2.985
40	(25-Hydroxyvitamin D 3 or 25-Hydroxyvitamin D3 or 25 Hydroxy Vitamin D 3).mp.	7.323
41	(25-Hydroxyvitamin D or 25 Hydroxy Vitamin D).mp.	50.826
42	(U 32070 or U-32070 or U32070).mp.	0
43	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	66.825
44	exp secondary hyperparathyroidism/	18.158
45	(secondary adj4 (hyperparathyroidism* or hyper-parathyroidism* or parathyroidism*)).mp.	23.650
46	sHPT.ti,ab.	2.700
47	44 or 45 or 46	26.586
48	43 and 47	2.675
49	random*.tw.	4.081.748
50	placebo*.mp.	1.081.602
51	double-blind*.tw.	645.912

Datenbankname	EBM Reviews - <i>Cochrane</i> Central Register of Controlled Trials October 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Embase 1974 to 2021 November 17: Duplikatsuche	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
52	49 or 50 or 51	4.587.823
53	48 and 52	415
54	53 not Medline.cr.	407
55	limit 54 to (english or german)	381
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2021>	89
	Embase <1974 to 2021 November 17>	204
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) ...	88
56	15 use cctr	133
57	33 use ppezv	110
58	55 use oomezd	204
59	56 or 57 or 58	447
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2021>	133
	Embase <1974 to 2021 November 17>	204
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	110
60	remove duplicates from 59	296
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2021>	45
	Embase <1974 to 2021 November 17>	141
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	110
61	56 and 60	45
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2021>	45
62	57 and 60	110
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	110

Datenbankname	EBM Reviews - <i>Cochrane</i> Central Register of Controlled Trials October 2021, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Embase 1974 to 2021 November 17: Duplikatsuche	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
63	58 and 60 Embase <1974 to 2021 November 17>	141 141
<p>* 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.</p> <p>** 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.</p>		

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.11.2021
Suchstrategie	CALCIFEDIOL OR RAYALDEE OR CTAP101 OR U32070 OR CALCIDIOL OR HIDROFEROL OR 25-HYDROXYVITAMIN OR 25 HYDROXY VITAMIN [Other Terms]
Treffer	609

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register (EUCTR)</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.11.2021
Suchstrategie	CALCIFEDIOL OR RAYALDEE OR CTAP101 OR U32070 OR CALCIDIOL OR HIDROFEROL OR 25-HYDROXYVITAMIN OR "25 HYDROXY VITAMIN" [Search Terms]
Treffer	65

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

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.11.2021
Suchstrategie	CALCIFEDIOL OR RAYALDEE OR CTAP101 OR U32070 OR CALCIDIOL OR HIDROFEROL OR 25-HYDROXYVITAMIN OR 25 HYDROXY VITAMIN [Search Terms]
Treffer	70

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie^a	Calcifediol OR Rayaldee OR CTAP101 OR U32070 OR Calcidiol OR Hidroferol OR 25-Hydroxycholecalciferol OR 25-Hydroxyvitamin D3 [<i>Arzneimittelname</i>] Calcifediol OR Rayaldee OR CTAP101 OR U32070 OR Calcidiol OR Hidroferol OR 25-Hydroxycholecalciferol OR 25-Hydroxyvitamin D3 [<i>Stoffname</i>]
Treffer	7
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	17.11.2021
Suchstrategie^a	Calcifediol OR Rayaldee OR CTAP101 OR U32070 OR Calcidiol OR Hidroferol OR 25-Hydroxycholecalciferol OR 25-Hydroxyvitamin D3 [<i>Product name</i>] Calcifediol OR Rayaldee OR CTAP101 OR U32070 OR Calcidiol OR Hidroferol OR 25-Hydroxycholecalciferol OR 25-Hydroxyvitamin D3 [<i>Active Substance/INN</i>]
Treffer	1
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	<i>Internetseite des G-BA</i>
Internetadresse	https://www.g-ba.de/
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie^a	Calcifediol OR Rayaldee OR CTAP101 OR U32070 OR Calcidiol OR Hydroferol OR 25-Hydroxycholecalciferol OR 25-Hydroxyvitamin D3 [<i>Suche</i>]
Treffer	15
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW. "Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease." American Journal of Nephrology. 2019;49(4):284-93.	Publikationstyp
2	Sprague SM, Silva AL, Al-Saghir F, Damle R, Tabash SP, Petkovich M, et al. "Modified-release calcifediol effectively controls secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D insufficiency in chronic kidney disease." American Journal of Nephrology. 2014;40(6):535-45.	Studiendauer
3	Sprague SM, Strugnell SA, Akhtar A, Petkovich PM, Bishop C, FP444 „ATTENUATION OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM PROGRESSION IN STAGE 3-4 CKD REQUIRES A SERUM TOTAL 25-HYDROXYVITAMIN D TARGET ABOVE 50 NG/ML.“ Nephrology Dialysis Transplantation. Volume 34, Issue Supplement 1, June 2019, 106.	Publikationstyp
4	Fadda G, Germain M, J, Broumand V, Nguyen A, McGarvey N, Gitlin M, Bishop C, W, Ashfaq A. "Real-World Assessment: Clinical Effectiveness and Safety of Extended-Release Calcifediol." American Journal of Kidney Diseases. 2021.	Studientyp
5	Sprague SM, Strugnell SA, Akhtar A, Bishop C. "Extended-release calcifediol (ERC) improves bone marker levels in CKD patients with diabetes." American Journal of Kidney Diseases. 2018; 71(4), 586.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.gov</i>			
1	NCT01382212	AbbVie (prior sponsor, Abbott). 2018 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Paricalcitol Capsules in Pediatric Subjects Ages 10 to 16 With Stage 5 Chronic Kidney Disease Receiving Peritoneal Dialysis or Hemodialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382212	Population
2	NCT01134315	AbbVie (prior sponsor, Abbott). 2013 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety of Vitamin D Receptor Activators in Patients Ages 0 to 16 With Chronic Kidney Disease Stage 5 Receiving Peritoneal Dialysis Within Current Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134315	Population
3	NCT02579902	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. 2015 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D3 Supplementation in Treatment of Irritable Bowel Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579902	Population
4	NCT04145492	Ain Shams University. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin K 2 on Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145492	Population
5	NCT01312441	Albany College of Pharmacy and Health Sciences VA Office of Research and Development Hortense & Louis Rubin Dialysis Center Satellite Healthcare. 2016 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Sustainability of Vitamin D Levels After Repletion With Ergocalciferol In Chronic Kidney Disease Stage 5D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312441	Population
6	NCT04768439	Alexandria University. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Low and High Doses of Prophylactic Vitamin D in Prevention of Osteopenia of Prematurity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768439	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT01327794	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Relationship Between Vitamin D Biomarkers and Survival in Blood Samples From Patients With Advanced Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327794	Population
8	NCT04094688	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 With Chemotherapy and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094688	Population
9	NCT01575717	Andrea Branch Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2012 Okt 24. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Repletion in Patients With Hepatocellular Carcinoma on the Orthotopic Liver Transplant List. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575717	Population
10	NCT04204304	Ankara Training and Research Hospital. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Musculoskeletal Adverse Effects in Patients Using Isotretinoin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204304	Population
11	NCT03333564	Applied Science Private University. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D3 and Omega-3FA on Estradiol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333564	Population
12	NCT03735303	Applied Science Private University. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D3 and Omega-3FA on Leptin and HbA1C With Vitamin D Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735303	Population
13	NCT04005573	Applied Science Private University. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: The Combined Effect of Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D3 on Lipid Profile Levels and Oxidized Low Density Lipoprotein. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005573	Population
14	NCT04005612	Applied Science Private University. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin d and Omega 3 on Osteocalcin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005612	Population
15	NCT04307784	Applied Science Private University. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: The Effects of Vitamin D3 Alone and in a Combination With Omega-3 on the Association of C-peptide With Glycemic Control. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04307784	Population
16	NCT04174625	Applied Science Private University. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: The Effect of Omega 3 on 25 Hydroxyvitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174625	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT04476745	Applied Science Private University. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: The Effect of D3 on Selected Cytokines Involved in Cytokine Storm in the Covid-19 Uninfected Jordanian People. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476745	Population
18	NCT01858909	Aragon Institute of Health Sciences, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Melatonin in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858909	Population
19	NCT01572545	Aristotle University Of Thessaloniki. 2013 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Comparative Effect of Zoledronic Acid Versus Denosumab on Serum Sclerostin of Postmenopausal Women With Low Bone Mass. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572545	Population
20	NCT04407286	Arizona State University Southwest College of Naturopathic Medicine. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Testing and Treatment for COVID 19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407286	Population
21	NCT03615950	Arkansas Children's Hospital Research Institute University of Arkansas. 2019 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Effects of Swallowed Steroids on Bone Density and Growth in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615950	Population
22	NCT01457794	Arne Astrup Technical University of Denmark, University of Aarhus University, Hospital University Hospital, Gentofte, Copenhagen. 2017 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: OPUS School Meal Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457794	Population
23	NCT01577277	Arne Astrup Technical University of Denmark University of Aarhus University Hospital, Gentofte, Copenhagen. 2017 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: OPUS School Meal Study - Cross Sectional Analyses From Baseline Investigations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577277	Population
24	NCT00749541	Assaf-Harofeh Medical Center. 2010 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Vitamin d Levels and Coronary Catheterization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749541	Population
25	NCT01250314	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Ministry of Health France. 2012 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Radiological Biological Genetic and Micro-architectural Bone Determinants of Fractures in Men With Low Bone Mineral Density. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250314	Population
26	NCT03391245	Assiut University. 2018 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Level and Risk of Infections in Cirrhotic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391245	Population
27	NCT03496246	Assiut University. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status in Inflammatory Bowel Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496246	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	NCT04915963	Association Tunisienne d'Etude & de Recherche sur l'Athérosclérose, Faculty of Medicine of Tunis, Rabta University Hospital. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Intensive Care Unit Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04915963	Population
29	NCT00788320	Atlanta VA Medical Center. 2012 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Vitamin D in Active Tuberculosis (TB) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788320	Population
30	NCT00427037	Atlanta VA Medical Center. 2015 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Cholecalciferol (Vitamin D3) Therapy in Chronic Kidney Disease (CKD) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427037	Intervention
31	NCT00450073	Atlanta VA Medical Center Emory University. 2014 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Improving Vitamin D Status In Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450073	Population
32	NCT03828097	Auburn University. 2020 Sep 28. ClinicalTrials.gov: The Effects of a Multi-vitamin Supplement in Adult Females. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828097	Population
33	NCT04622982	Azienda di Servizi alla Persona di Pavia. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: A Multidisciplinary Intervention for Weight Loss. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622982	Population
34	NCT04133441	Azienda Ospedaliera Specializzata in Gastroenterologia Saverio de Bellis. 2019 Okt 21. ClinicalTrials.gov: 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Negatively Associated With Platelets Number in a Cohort of Overweight and Obese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133441	Population
35	NCT04986319	Bangladesh Institute of Research and Rehabilitation in Diabetes, Endocrine and Metabolic Disorders. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Reference Interval of Vitamin D of Coastal Fishermen in Cox's Bazar District of Bangladesh. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04986319	Population
36	NCT02416895	Bangor University University of East Anglia. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status and Immune Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416895	Population
37	NCT03132103	Bangor University University of East Anglia University of Manchester. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation and Immunity/Physical Performance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132103	Population
38	NCT01170572	Barts & The London NHS Trust London Deanery. 2012 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Longitudinal Study of Patients Following Long Bone Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170572	Population
39	NCT01524874	Bastyr University Diabetes Action Research and Education Foundation. 2012 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness of Vitamin D and Repletion Strategies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524874	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT04438928	Bayer. 2020 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on the Effect of Elevit Pregnancy 2nd & 3rd Trimester (Multi-micronutrients & DHA Supplement) on the Nutritional Status of Pregnant Women During Second and Third Trimester. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04438928	Population
41	NCT00697294	Baylor College of Medicine. 2011 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Impact of Vitamin D Status on Bones in Breastfed Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697294	Population
42	NCT03499249	Baylor College of Medicine. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: N-Acetylcysteine in Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499249	Population
43	NCT01698840	Baylor College of Medicine Mead Johnson Nutrition The Children's Nutrition Research Center. 2021 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D in Diets of Preterm Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698840	Population
44	NCT01065636	Biomedical Research Institute of New Mexico National Institute on Aging (NIA) Baylor College of Medicine. 2020 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Lifestyle Intervention Trial in Obese Elderly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065636	Population
45	NCT03849833	Bispebjerg Hospital Rigshospitalet D. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Acute Effect of Vitamin D3 Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849833	Population
46	NCT01126671	Boston CH. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Healthy Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126671	Population
47	NCT00621257	Boston Children's Hospital National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Crohn's and Colitis Foundation NASPGHAN Foundation. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels in Children With IBD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621257	Population
48	NCT01909063	Boston University. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Randomized Controlled Trial Testing The Effect Of A Multi-Nutrient Fortified Juice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909063	Population
49	NCT01910792	Boston University. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Ultraviolet Light And Vitamin D In Subjects With Fat Malabsorption Or After Gastric Bypass Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910792	Population
50	NCT03401541	Boston University. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: 25-Hydroxyvitamin D Pharmacokinetic Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401541	Studientyp
51	NCT04865432	Boston University. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Solius UV Light Source in Improving Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865432	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT04780776	Boston University. 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Effect of Solius UV Light Source in Improving Vitamin D Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780776	Population
53	NCT00779909	Boston University National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Dose-dependent Anti-inflammatory Effects of Vitamin D in a Human Gingivitis Model. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779909	Population
54	NCT00869622	Boston VA Research Institute, Inc., Procter and Gamble, Alliance for Better Bone Health, VA Boston Healthcare System. 2015 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Antiepileptic Drugs and Osteoporotic Prevention Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869622	Population
55	NCT00886379	Brigham and Women's Hospital. 2021 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Blue Sky Study: Impact of Milk and Vitamin D for Child Growth and Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00886379	Population
56	NCT00112385	Brigham and Women's Hospital Amgen. 2011 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Etanercept in Dermatomyositis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112385	Population
57	NCT02395081	Brigham and Women's Hospital, National Center for Maternal and Child Health Research, Mongolia, Zuun Kharaa Hospital. 2021 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Trial of Vitamin D Supplements to Raise Calcidiol Levels of Pregnant Women in Mongolia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395081	Population
58	NCT00920621	Brigham and Women's Hospital, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2021 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial: Maternal Vitamin D Supplementation to Prevent Childhood Asthma (VDAART). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920621	Population
59	NCT01653678	Brigham and Women's Hospital, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Omega-3 Hypertension Trial (VITAL Hypertension). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653678	Population
60	NCT02291835	Brock University. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Dietary Intakes and Periodontal Outcomes After Sanative Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291835	Population
61	NCT02581813	Brock University Dairy Farmers of Canada. 2019 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Does Dairy Benefit Bone & Body Composition in Overweight Girls Undergoing a Weight Management Program?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581813	Population
62	NCT04394390	Bursa City Hospital. 2020 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Do Vitamin D Levels Really Correlated With Disease Severity in COVID-19 Patients?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394390	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT02788682	Cairo University. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Association of Vitamin D Binding Protein Polymorphisms With Response to HCV Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788682	Population
64	NCT03451864	Cairo University. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Maternal 25-hydroxy Vitamin D Level and Adverse Outcomes in Near Term and Full Term Neonates. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451864	Population
65	NCT03806036	Cairo University. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: The Effect Of Vitamin D Replacement Therapy On Serum Leptin And Follicular Growth Pattern In Women With Resistant Polycystic Ovary. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806036	Population
66	NCT03889717	Cairo University. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Comparison of Two Different Doses of Vitamin D in Preterm Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03889717	Population
67	NCT04244474	Cairo University. 2020 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplementation on Improvement of Pneumonic Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244474	Population
68	NCT04355728	Camillo Ricordi University of Miami. 2021 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Use of UC-MSCs for COVID-19 Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355728	Population
69	NCT00141986	Canadian Diabetes Association Manitoba Medical Service Foundation Manitoba Institute of Child Health The Health Sciences Centre Medical Staff Council. 2011 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Feasibility Study of 2000 IU Per Day of Vitamin D for the Primary Prevention of Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141986	Population
70	NCT01166763	Carol Fabian, MD. 2016 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Modulation of Breast Cancer Risk Biomarkers by High Dose Vitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166763	Population
71	NCT03467789	Case Comprehensive Cancer Center. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D as a Nutritional Neoadjuvant During Photodynamic Therapy of Basal Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467789	Population
72	NCT04140292	Case Comprehensive Cancer Center. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation as a Neoadjuvant for Photodynamic Therapy of Actinic Keratoses. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140292	Population
73	NCT02590107	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Early Oral Supplementation in Improving Nutritional Status in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590107	Population
74	NCT02192489	Celgene. 2019 Nov 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study With CC-220 in Skin Sarcoidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192489	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	NCT03989752	Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation of Greater Montreal, Université de Montréal, Université du Québec a Montréal. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Overground Walking Program With Robotic Exoskeleton in Long-term Manual Wheelchair Users With Spinal Cord Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989752	Population
76	NCT02664623	Centre Hospitalier Univ. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Personalized Nutrition Advice for Optimizing Dietary Calcium Intake in MS Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664623	Population
77	NCT03691896	Centre of Postgraduate Medical Education. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Calcium (ca),Phosphorus(P) and 25-hydroxyvitamin D(25OHD)] in Infants Born ≤ 32 PMA Gestational Weeks (GA) (Ca-P). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691896	Population
78	NCT02802449	Charles Drew University of Medicine and Science Morehouse School of Medicine National Institute on Minority Health and Health Disparities (NIMHD). 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: To Study the Nutri-Genomic Response of Vit-D Supplementation in African-Americans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802449	Population
79	NCT01793402	Children´s Hospital Medical Center C. 2013 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status and the Adequacy of Vitamin D Intake in Early Preterm Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01793402	Population
80	NCT00610688	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati. 2021 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Controlled Trial of Prenatal Vitamin D3 Supplementation to Prevent Vitamin D Deficiency in Mothers and Their Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610688	Population
81	NCT01838447	Children´s Hospital of Eastern Ontario The Ottawa Hospital McGill University Children's University Hospital, Ireland, Ottawa Hospital Research Institute. 2019 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Prevention of Vitamin D Deficiency Following Pediatric CHD Surgery: a Phase II Dose Evaluation Randomized Controlled Trial Comparing Usual Care With a High Dose Pre-operative Supplementation Regimen Based on the Institute of Medicine Daily Upper Tolerable Intake Level. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838447	Population
82	NCT03755583	Children´s Hospital of Fudan University. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Effect of Exclusive Enteral Nutrition on Disease Process, Nutritional Status and Gastrointestinal Microbiota for Chinese Children With Crohn´s Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755583	Population
83	NCT04531878	Children´s Hospital of Fudan University. 2021 Jul 29. ClinicalTrials.gov: BSEP Function Rescue During Childhood Inhereditary Cholestatic Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531878	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	NCT00762918	Children's Hospital of Philadelphia. 2010 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 for the Treatment of Low Vitamin D in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00762918	Population
85	NCT03402698	Children's Memorial Health Institute, Poland, Children's University Hospital, Ireland, Ottawa Hospital Research Institute. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402698	Population
86	NCT01506557	Children's Memorial Health Institute, Poland, Nutricia Research Foundation. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation of Lactating Mothers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506557	Population
87	NCT01817036	Chinese Academy of Sciences. 2016 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Intervention Trial in Healthy Chinese. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817036	Population
88	NCT01998763	Chinese Academy of Sciences. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Intervention Trial in Healthy Chinese, Phase II. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998763	Population
89	NCT03004547	Chris McIntyre Lawson Health Research Institute. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Sodium Deposition in Soft Tissues of Patients With Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004547	Intervention
90	NCT04064437	CHU de Quebec-Universite Laval. 2020 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Prevalence of Vertebral Fractures in Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04064437	Population
91	NCT03455868	CHU de Quebec-Universite Laval McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. 2019 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Bone Health After Bariatric Surgery in Patients With Type 2 Diabetes (BODI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455868	Population
92	NCT02475616	Chugai P. 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Single Ascending Dose Study of PCO371 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475616	Population
93	NCT04209179	Chugai P. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study Investigating the Safety, Tolerability, PK and PD of PCO371 in Patients With Hypoparathyroidism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209179	Population
94	NCT02890823	Chulalongkorn University. 2016 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Three Different Doses of Oral Cholecalciferol on 25-Hydroxyvitamin D Changes Among Epilepsy Patients With Hypovitaminosis D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890823	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	NCT01854463	Chuncheon Sacred Heart Hospital Korean Diabetes Association. 2013 Mai 15. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Supplementation in Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854463	Population
96	NCT02956408	Columbia University. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Vitamin D Supplementation in Obese Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956408	Population
97	NCT01329666	Columbia University National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Primary Hyperparathyroidism (PHPT): Early Effect of Vitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329666	Population
98	NCT04502667	Coordinación de Investigación en Salud, Mexico, Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Vitamin D Treatment in Pediatric Patients Hospitalized by COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502667	Population
99	NCT03051867	Cornell University. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status and Metabolism in Human Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051867	Population
100	NCT02291315	Cornell University Mahidol University RH. 2014 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Calcium Absorption in Postmenopausal Thai Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291315	Population
101	NCT01815047	Cornell University University of Rochester. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status Impacts Inflammation and Risk of Infections During Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815047	Population
102	NCT02705287	Cornell University University of Rochester. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Dynamics in Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705287	Population
103	NCT00650780	Creighton University. 2008 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Binding Protein (Gc) Allele Variation Effects Response to Vitamin D Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00650780	Studientyp
104	NCT01633658	Creighton University. 2013 Mai 29. ClinicalTrials.gov: The Variability of 25-hydroxyvitamin D Response From Crystalline 25-hydroxyvitamin D3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633658	Population
105	NCT02281162	Creighton University. 2016 Jan 8. ClinicalTrials.gov: The Influence of Vitamin D on Atypical Antipsychotic-induced Weight Gain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281162	Population
106	NCT00472823	Creighton University National Institute on Aging (NIA) Office of Dietary Supplements (ODS) University of Nebraska. 2016 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Older Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472823	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT00473239	Creighton University Procter and Gamble. 2015 Mai 4. ClinicalTrials.gov: The Pharmacokinetics of a Single Large Dose of Vitamin D3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473239	Population
108	NCT00662844	Creighton University University of Nebraska. 2016 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Younger Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662844	Population
109	NCT02735200	Dammam University. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Topical Delivery of Vitamin D3 as Vitamin D Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735200	Intervention
110	NCT01516216	Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Study of Vitamin D in Untreated Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516216	Population
111	NCT02355340	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Bone Mineral Density Status in Pediatric and Adolescent Survivors of Childhood Cancer With History of Bone Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355340	Population
112	NCT02962102	David Leaf National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Brigham and Women's Hospital. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Activated Vitamin D for the Prevention and Treatment of Acute Kidney Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962102	Population
113	NCT01596842	Dong A. 2015 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Effect of Omega-3 Fatty Acid on Vitamin D Activation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596842	Intervention
114	NCT03304795	DongGuk University. 2017 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Deficiency Still Growing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304795	Studientyp
115	NCT02249741	Dr.Ashish Kumar, Sir Ganga Ram Hospital. 2014 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Prospective Study of Profile of Hepatic Osteodystrophy in Patients With Non-Cholestatic Liver Cirrhosis and Impact of Bisphosphonate Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249741	Population
116	NCT01812681	Dr.Sami Ulus Children's Hospital. 2014 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Cord Blood 25(oh)-Vitamin D Level in Preterm Infants and Associated Morbidities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812681	Population
117	NCT03471481	Drexel University. 2021 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Magnesium as a Mediator of Bone and Vitamin D Metabolism in Patients on Antiepileptic Drug Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471481	Population
118	NCT03600675	Drexel University. 2021 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Determinants of Bone Mineral Density and Metabolic Syndrome in South Asian Indian Men. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600675	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT01868945	DSM Nutritional Products I. 2015 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study in Physically Frail Elderly to Measure 25(OH) Vitamin D Levels After Supplementation With Hy.D Calcifediol 25 SD/S and Vitamin D3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868945	Population
120	NCT02592148	DSM Nutritional Products I. 2016 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Occurrence of Selected Vitamins in Saliva and Blood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592148	Population
121	NCT02333682	DSM Nutritional Products I. 2016 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Calcifediol and Cholecalciferol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333682	Population
122	NCT02527668	DSM Nutritional Products, University of Zurich, Tufts University. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: To Test the Effect of Calcifediol Hy.D Supplementation on Muscle Function and Bone Quality in Younger Postmenopausal Women With Osteopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527668	Population
123	NCT04443387	Dubai Health Authority McGill University. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Regulates the Expression of Glucocorticoid Receptors in Blood of Severe Asthmatic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443387	Population
124	NCT02059811	Duke University. 2014 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of the DASH Diet in Adults With Moderate Chronic Kidney Disease: Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059811	Population
125	NCT01186341	Duke University The Bravewell Collaborative Alliance Institute for Integrative Medicine Allina Health System University of Maryland, College Park, Beth Israel Medical Center, Thomas Jefferson University, University of California, San Francisco, Scripps Clinic, Venice Family Clinic. 2015 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: BraveNet Multi-Center Study on Integrative Medicine Treatment Approaches for Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186341	Population
126	NCT04689958	Duta Wacana Christian University PT SOHO Global Health Tbk. 2020 Dez 30. ClinicalTrials.gov: The Benefits of Vitamin D 5000 IU as Add on Therapy in the Management of Painful Diabetic Neuropathy Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689958	Population
127	NCT01343225	East Carolina University. 2011 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Effect of a Non-tenofovir, Non-efavirenz-based HIV Regimen on Bone Density and Vitamin D Levels in African-American Patients With HIV Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343225	Population
128	NCT01430104	Eli Lilly and Company. 2013 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Teriparatide in Japanese Osteoporosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430104	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	NCT00912782	Emory University. 2014 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Arteriovenous Fistulae. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912782	Population
130	NCT02589444	Emory University. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Microbiota in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589444	Population
131	NCT00788138	Emory University Atlanta VA Medical Center. 2010 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin D Supplementation on Lung Function in an Acute Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788138	Population
132	NCT01498406	Emory University Dermatology Foundation. 2013 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status, Disease Specific and Quality of Life Outcomes in Patients With Cutaneous Lupus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498406	Population
133	NCT01793181	Erik EH. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels in Patients With Central Retinal Vein Occlusion- a Prospective Controlled Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01793181	Population
134	NCT01136564	Erling Bjerregaard Pedersen Regional Hospital Holstebro. 2012 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Reno- and Vascular Protective Effect of a Vitamin-D-analogue in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136564	Intervention
135	NCT00494104	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2012 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Prevention of Vitamin D Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494104	Population
136	NCT00001304	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2015 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Treatment of Hypoparathyroidism With Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001304	Population
137	NCT04735926	Faes Farma SA. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Calcifediol vs Placebo in Subjects With Vitamin D Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735926	Population
138	NCT05092698	Federal Research Clinical Center of Federal Medical & Biological Agency R. 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Vitamin D Supplementation in Patients With Severe and Extremely Severe COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092698	Population
139	NCT05037253	Federal State Budgetary Institution. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: COVID-19 Morbidity in Healthcare Workers and Vitamin D Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037253	Population
140	NCT02234544	Federal University of Rio Grande do Sul. 2015 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Effect of an Inhibitor of Cholesterol Absorption on Vitamin D Levels. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234544	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
141	NCT01519986	Federal University of Rio Grande do Sul Hospital de Clinicas de Porto Alegre Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. 2012 Jan 27. ClinicalTrials.gov: The Effect of Fat on Vitamin D Absorption. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519986	Population
142	NCT01638494	Federico II University. 2012 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Calcium and Vitamin D Intakes in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638494	Population
143	NCT01401387	Foundation for Liver Research. 2013 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Pancreatic Enzyme Suppletion in Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01401387	Population
144	NCT01388855	Fraser H. 2015 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Vitamin D Supplementation in Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388855	Population
145	NCT01477034	Fred Hutchinson Cancer Research Center University of Washington. 2014 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Adipose Tissue Inflammation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477034	Population
146	NCT03077048	Fresenius Kabi, EastHORN Clinical Services in CEE, MLM Medical Labs GmbH, ALS Czech Republic, s.r.o., PCG Clinical Services AB. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Short-term Metabolic Effects of Ketosteril® Supplemented Low Protein Diet in Pre-dialysis Chronic Kidney Disease (CKD) Patients (CKD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077048	Intervention
147	NCT04377386	Fundación Cardiovascular de Colombia Universidad Industrial de Santander, Farma de Colombia SA. 2020 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Oral Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377386	Population
148	NCT04552951	Fundación para la Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D on Morbidity and Mortality of the COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552951	Population
149	NCT01939977	Fundación Senefro, AbbVie, Effice Servicios Para la Investigacion. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Paricalcitol in the Reduction of Secondary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939977	Intervention
150	NCT03932448	Göteborg University Sahlgrenska University Hospital SVGR. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Fever After Tick Bite Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932448	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	NCT04649281	Göteborg University Vastra Gotaland Region. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Insomnia and Sleep Disturbances in Chronic Pain Patients - Relation to Physical Activity Level and Opioid Use. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649281	Population
152	NCT02467309	Gang Liu Beijing Children's Hospital. 2015 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Vitamin d Levels in Children With Bacterial Meningitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467309	Population
153	NCT01276587	Gary MB. 2019 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Study of Vitamin D in Children With Sickle Cell Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276587	Population
154	NCT01452243	Gerencia de Atención Primaria, Albacete, Instituto de Salud Carlos III. 2011 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Prevention of Falls and Fractures in Old People by Administration of Calcium and Vitamin D. Randomized Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452243	Population
155	NCT00386100	GlaxoSmithKline. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: A Type 2 Diabetes Study of the Longer-Term Glycemic Effect of AVANDAMET vs. Metformin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386100	Population
156	NCT00679939	GlaxoSmithKline. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Study In Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes Looking At Approved Diabetes Drugs And How They Affect Bone Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679939	Population
157	NCT03155269	GlaxoSmithKline. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: To Investigate the Impact of a Nutritional Supplement on Bone Turnover Markers in Indian Healthy Premenopausal Women (25- 45 Years) After 6 Months of Intervention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155269	Population
158	NCT02542865	GlaxoSmithKline. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Impact of Fortified Malt Based on Immunity Outcomes in School Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542865	Population
159	NCT03626480	Guangzhou Medical University Gansu Provincial Maternity and Child-Care Hospital The Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine Dalian Children's Hospital. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Peri-operative Nutrition in Infants With Congenital Heart Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626480	Population
160	NCT03609970	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Immunity: Photosynthesis Versus Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609970	Population
161	NCT00424619	Hamilton Health Sciences Corporation Merck Frosst Canada Ltd.McMaster University. 2012 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Randomised, Controlled Comparison of Vitamin D Strategies in Acute Hip Fracture Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424619	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
162	NCT03884036	Hangang Sacred Heart Hospital Asan Medical Center. 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D in Burn Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884036	Population
163	NCT01675297	Hanlim Pharm.Co. L. 2019 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Risedronate, Cholecalciferol Combination Tablet in Patients With Osteoporosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01675297	Population
164	NCT04788290	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2021 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: An Observational Study Assessing Effects in Patients With Combination Therapy With Raloxifene/Cholecalciferol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04788290	Population
165	NCT04759625	Harokopio University Agricultural University of Athens National Hellenic Research Foundation PAPADOPOULOS. 2021 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Daily Consumption of a Novel Biscuit Enriched With Edible Mushrooms, on Intestinal Health-related Parameters. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759625	Population
166	NCT02543671	Harokopio University University College Cork FrieslandCampina. 2015 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Investigation of Vitamin D3 Enriched, Reduced-fat Yellow Cheese Efficacy to Prevent Vitamin D Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543671	Population
167	NCT02276755	Harvard School of Public Health (HSPH). 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in TB Prevention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276755	Population
168	NCT01418014	Harvard School of Public Health (HSPH) Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) National Institute on Drug Abuse (NIDA) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institute of Ment. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Adolescent Master Protocol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418014	Population
169	NCT02328404	Hayat Pharmaceutical Co.PLC Jordan University of Science and Technology. 2016 Aug 4. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Supplementation Among Overweight Jordanian Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328404	Population
170	NCT01326650	Heart and Diabetes Center North-Rhine Westfalia. 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Mortality in Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326650	Population
171	NCT02192528	Heart and Diabetes Center North-Rhine Westfalia. 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Outcome in Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192528	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
172	NCT01552382	Heart and Diabetes Center North-Rhine Westfalia. 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Vitamin D, Cardiac Surgery and Outcome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552382	Population
173	NCT00493012	Heart and Diabetes Center North-Rhine Westfalia. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Effects in Overweight Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493012	Population
174	NCT01636570	Heidi Moretti, MS, RD, Saint Patrick Hospital. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Supplementation for Heart Failure Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636570	Population
175	NCT02886273	Helse Stavanger HF. 2021 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Diagnostics, Fatty Acids and Vitamin D in SCA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886273	Population
176	NCT01067898	Helsinki University Central Hospital. 2012 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Study on Oral Vitamin D Megadoses. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067898	Population
177	NCT02549326	Helsinki University Central Hospital. 2015 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Intervention in Young Adults With Severe Childhood-onset Obesity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549326	Population
178	NCT00129623	Hoffmann-La Roche. 2016 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Bonviva (Ibandronate) Once Monthly in Post-Menopausal Women With Osteopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129623	Population
179	NCT01788267	Hospices Civils de Lyon. 2019 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Bone Microarchitecture in Young Cystic Fibrosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788267	Population
180	NCT00657852	Hospital Clinic of Barcelona Novartis. 2008 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Pamidronate in the Treatment of Bone Loss Associated With Liver Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657852	Population
181	NCT02331459	Hospital de la Ribera University of Valencia. 2015 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Training Intervention in a Controlled Population of Frail Elderly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331459	Population
182	NCT03232216	Hospital del Trabajador de Santiago. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation and Tibia Fracture. Does it Improve Healing Rate?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232216	Population
183	NCT01397383	Hospital for Special Surgery NY. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Functional Outcomes After Total Hip Arthroplasty (THA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397383	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT01442272	Hospital Universitario de Canarias. 2012 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Value Antiproteinuric Effects From Vitamin D Derivatives in Patient With Chronic Kidney Illness and the Lack of Vitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442272	Population
185	NCT01141998	Hvidovre University Hospital. 2011 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Substitution for Patients With Chronic Pancreatitis and Malabsorption. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141998	Population
186	NCT00990678	Hvidovre University Hospital. 2012 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Study of Vitamin D Supplementation to Male HIV Sero-positive Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990678	Population
187	NCT03012555	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 in Patients With Sickle Cell Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012555	Population
188	NCT03266887	Icelandic Heart Association University of Iceland. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels and Survival in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266887	Population
189	NCT00749736	Indiana University. 2013 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: The Role of Vitamin D in Immune Function in Patients With Chronic Kidney Disease (CKD) Stages 3 and 4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749736	Intervention
190	NCT02548364	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, Fondo de Investigación Sanitaria, Spanish Society of Cardiology. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D on Ventricular Remodeling in Patients With Acute Myocardial Infarction (VITDAMI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548364	Population
191	NCT04399746	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. 2020 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Ivermectin-Azithromycin-Cholecalciferol (IvAzCol) Combination Therapy for COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399746	Population
192	NCT03544671	Instituto Nacional de Salud Publica, Mexico. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D3 Supplementation in Children From 12 to 30 Months of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544671	Population
193	NCT02996721	Intermountain Health Care I. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Trial Evaluating Vitamin D Normalization on Major Adverse Cardiovascular-Related Events Among Myocardial Infarction Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996721	Population
194	NCT04756856	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Muscle-targeted Nutritional Therapy for the Recovery From COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756856	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
195	NCT04857203	Istanbul Training and Research Hospital. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: The Role of Vitamin D in Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Patients With Rectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04857203	Population
196	NCT03413345	Istituto OG. 2018 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Effect of Rehabilitation on Ejection Fraction (FE) in Cardiopathic and Non Cardiopathic Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413345	Population
197	NCT03403933	Istituto Ortopedico Galeazzi. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Calcifediol Supplementation on Cardiopathic Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery (Vitamina D). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403933	Population
198	NCT01030094	Janssen Korea L. 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Cross-sectional Study to Investigate the Effect of Topiramate on Bone and Mineral Metabolism in Female Participants With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030094	Population
199	NCT02269917	Janssen R&D Ireland. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	Population
200	NCT02431247	Janssen Sciences Ireland UC. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	Population
201	NCT01631526	Jewish General Hospital. 2017 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Loading Dose in Advanced Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631526	Population
202	NCT00921622	Jewish General Hospital. 2017 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Vitamin Deficiency and Blood Pressure in Hospitalized Jewish General Hospital (JGH) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921622	Population
203	NCT01126528	Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International Centre for Diarrhoeal Disease Research B. 2012 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Antenatal Vitamin D3 Supplementation in Bangladesh: Randomized Controlled Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126528	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
204	NCT00938600	Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Johns Hopkins University. 2012 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Antenatal Vitamin D3 Dose-finding and Safety Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938600	Population
205	NCT01667796	Johns Hopkins University, University of California, San Francisco, National Multiple Sclerosis Society. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Vitamin D in Multiple Sclerosis and in Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667796	Population
206	NCT01698489	Johns Hopkins University VAP Diagnostics Lab. 2021 Jan 14. ClinicalTrials.gov: The Very Large Database of Lipids (VLDL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698489	Population
207	NCT02275650	Joint Authority for Päijät-Häme Social and Health Care Tampere University Hospital. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: The Role of Narrowband Ultraviolet B Exposure in the Maintenance of Vitamin D Levels During Winter. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275650	Population
208	NCT02351284	Jose L. Casado. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Impact of Hypovitaminosis D on Bone Disease in HIV Infected Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351284	Population
209	NCT01692808	Justine's Hospital. 2015 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Bioavailability of Vitamin D in Children and Adolescents With Crohn's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692808	Population
210	NCT00915317	Kaiser P. 2015 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplementation on Erythropoietin Dosage in Hemodialysis Patients Who Have Vitamin D Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915317	Population
211	NCT01263028	Kaiser P. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Effects of Ergocalciferol on Erythropoietin Stimulating Agent Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263028	Population
212	NCT03871868	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels And Myoma Uteri. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871868	Population
213	NCT02744131	Kar Clinic & Hospital Pvt.Ltd. All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Nova IVI Fertility, New Delhi, Dr Patil's Fertility & Endoscopy Clinic, Bangalore, Shreyas Hospital & Sushrut Assisted Conception Clinic, Kolhapur, University of Messina. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: OCP vs Metformin for Improvement in Clinical Symptoms and Metabolic Markers in Indian PCOS Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744131	Population
214	NCT01321905	Karolinska Institutet Region Stockholm Swedish Cystic Fibrosis Association. 2011 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Prospective Intervention Study on Vitamin D in Patients With Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321905	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
215	NCT05067699	Kasr El Aini Hospital. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Level in Recurrent PV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05067699	Population
216	NCT02164552	King Abdulaziz University. 2014 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status in Relation to Insulin Sensitivity Among Saudi Women With Polycystic Ovary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164552	Population
217	NCT01935804	King Abdulaziz University. 2014 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Pioglitazone Versus Metformin on Bone Health in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935804	Population
218	NCT03035084	King Faisal Specialist Hospital & Research Center. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Is Vitamin D2 Treatment-associated Decrease in 25(OH)D3 Level a Reciprocal Phenomena?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035084	Population
219	NCT04392986	Korea University Anam Hospital. 2020 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Short-term Sunlight Exposure on Blood Pressure and Pulse Rate in Vitamin D3 Insufficient, Prehypertensive Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392986	Population
220	NCT03105583	KU Leuven, Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Cross-sectional Study Evaluating Pregnancy Related Use of Vitamins and Medication. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105583	Population
221	NCT04706637	Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Dong-A ST Co., Ltd.. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Bone Metabolism and the Blood Sugar of Evogliptin and Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706637	Population
222	NCT00315770	Landspítali University Hospital European Commission University of Iceland University College Cork University of Navarra The National Research Institute on Agriculture and Fisheries Research LP. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Health of Young European Families and Fish Consumption. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315770	Population
223	NCT00884819	Lawson Health Research Institute. 2015 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Fenofibrate on Metabolic and Reproductive Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884819	Population
224	NCT05014178	Lawson Health Research Institute. 2021 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Kidney Sodium Functional Imaging. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014178	Intervention
225	NCT03213886	Leonor Cuadra Llopart Fundacio Salut. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: The Effect of Supplementation of Vitamin D Deficiency in Older People With Acute Hip Fracture:. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213886	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
226	NCT03221972	Lichen Yang Centers for Disease Control and Prevention C. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D of Chinese Children and Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221972	Population
227	NCT04354207	Lithuanian University of Health Sciences Research Council of Lithuania. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Its Receptor Gene Polymorphisms in Lithuanian, Latvian and Taiwanese Patients With Atopic Dermatitis and Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354207	Population
228	NCT02007460	Loughborough University University Hospitals Leicester NHS Trust, UK, University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust. 2013 Dez 10. ClinicalTrials.gov: The Influence of High Impact Exercise on Musculoskeletal Health in Older Men. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007460	Population
229	NCT04939792	Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport. 2021 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Optimization of Blood 25-hydroxy-vitamin D Levels in African Americans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939792	Population
230	NCT01713231	Louis-Nicolas V. 2014 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Effect of High-Dose Vitamin D on Bone Density in Osteogenesis Imperfecta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713231	Population
231	NCT03070483	Loyola University. 2020 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Blood Pressure in Blacks and Calcium (BBC) and Vitamin D Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070483	Population
232	NCT02111902	Loyola University National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Kwame Nkrumah University of Science and Technology University of Cape Town The University of The West Indies University Institute of Social and Preventive Medicine. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Ancillary Study in 5 Populations of African Origin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111902	Studientyp
233	NCT01581996	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center. 2017 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Fosrenol and Phosphorus Balance - Lanthanum Carbonate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581996	Population
234	NCT01873274	Maastricht University Medical Center. 2013 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Comparative Study Menaquinone-7. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873274	Population
235	NCT00940719	Maastricht University Medical Center Orbis Medical Centre. 2010 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Supplementation and the T Cell Compartment in Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940719	Population
236	NCT01344135	Maastricht University Medical Center The Netherlands Asthma Foundation Danone Research. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Nutritional Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Muscle Atrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344135	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
237	NCT04556136	Madigan Army Medical Center. 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Comparing a Novel Phototherapy Kiosk to Oral Vitamin D Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556136	Population
238	NCT04366908	Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba, Junta de Andalucía - Consejería de Salud y Familias, Spain, Dynamic Solutions, Faes Farma, S.A.. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Prevention and Treatment With Calcifediol of COVID-19 Induced Acute Respiratory Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04366908	Population
239	NCT03644212	Maimonides Medical Center. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women With PCOS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644212	Population
240	NCT02506439	Mairead Kiely PhD European Commission University College Cork. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Nutritional Requirements for Vitamin D in Pregnant Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506439	Population
241	NCT04662476	Makerere University. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Children With Sickle Cell Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662476	Population
242	NCT01845142	Margitta Worm Charite University BG. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Immunologic Action of a Single Dose Cholecalciferol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845142	Population
243	NCT02092376	Maria Luger Medical University of Vienna. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: The Link Between Obesity And Vitamin D in Bariatric Patients With Omega-loop Bypass Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092376	Population
244	NCT03030196	Martin Blomberg Jensen Rigshospitalet D. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Denosumab and Male Infertility: a RCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030196	Population
245	NCT03071796	Martin-Luther-Univ. 2017 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Influences of Multivitamin Supplementation on Health Parameters. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071796	Population
246	NCT01711905	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, German Federal Ministry of Education and Research. 2013 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study on the Effects of a Recommendation Based Supply of Vitamin D3 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711905	Population
247	NCT01896544	Massachusetts General Hospital. 2016 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Cholecalciferol Supplementation for Sepsis in the ICU. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896544	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	NCT01858051	Massachusetts General Hospital Bio-Tech Pharmacal I. 2017 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status in Lower Extremity Joint Replacement Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858051	Population
249	NCT01762046	Massachusetts General Hospital Brigham and Women's Hospital Joslin Diabetes Center Broad Institute. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762046	Population
250	NCT01026363	Massachusetts General Hospital National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Kidney Foundation. 2015 Sep 23. ClinicalTrials.gov: hCAP18 Levels and Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026363	Population
251	NCT01079923	Mayo C. 2012 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Pilot Pharmacokinetic Study of Daily Versus Monthly High-Dose Cholecalciferol Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079923	Population
252	NCT01746264	Mayo C. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplementation on Endothelial Function in Obese Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746264	Population
253	NCT02561182	Mayo C. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Bone Health in Patients With Overgrowth. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561182	Population
254	NCT03866538	Mayo C. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Budesonide in Patients With Immune Mediated Enteropathies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866538	Population
255	NCT00949832	Mayo Clinic Jos University Teaching Hospital. 2012 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Genetics in Nutritional Rickets. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949832	Population
256	NCT05045066	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Differences in Immunological Effects of Vitamin D Replacement Among African American Prostate Cancer Patients With Localized Versus Metastatic Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045066	Population
257	NCT01190137	McGill University Canadian Foundation for Dietetic Research (CFDR). 2012 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Two Isoforms of Vitamin D Supplements for Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190137	Population
258	NCT02885337	McMaster University Hamilton Health Sciences Corporation. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Fit-Joint: Getting Fit for Hip or Knee Replacement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885337	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
259	NCT03833596	McMaster University Nestlé. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Exclusive Enteral Nutrition and Corticosteroids Therapy in Crohn's Disease (EENCD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833596	Population
260	NCT02621827	Medical RC. 2015 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Half-life in Pregnancy and Lactation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621827	Population
261	NCT02805647	Medical University of Bialystok American Medical Holdings Inc. SIN. 2019 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Association Between Vitamin D Receptor Polymorphism and Serum Vitamin D Levels in Children With Low-Energy Fractures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805647	Population
262	NCT02009748	Medical University of Graz. 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Cirrhotic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009748	Population
263	NCT01748370	Medical University of Graz. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Treatment and Hypogonadism in Men. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748370	Population
264	NCT01721915	Medical University of Graz Austrian Science Fund (FWF). 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Treatment, Pharmacogenetics and Glucose Metabolism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721915	Population
265	NCT02438488	Medical University of Graz European Union. 2015 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Mortality: an Individual Participant Data Meta-analysis of Standardized 25-hydroxyvitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438488	Studientyp
266	NCT04412694	Medical University of Lodz. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: The Effect of Preoperative Oral Dexamethasone Supplementation on the Outcome of Thyroidectomised Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412694	Population
267	NCT01816555	Medical University of South Carolina. 2015 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 (Vit D3) Supplementation and T Cell Immunomodulation in Patients With Newly Diagnosed Operative Invasive Ductal Breast Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816555	Population
268	NCT00292591	Medical University of South Carolina Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Vitamin D Requirements During Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292591	Population
269	NCT01363167	Medical University of South Carolina National Center for Research Resources (NCRR). 2014 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Identifying Vitamin D Deficiency in Very Low Birth Weight Infant (VLBW) Infants Part 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363167	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
270	NCT00412074	Medical University of South Carolina National Institutes of Health (NIH) Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Establishing the Vitamin D Requirements During Lactation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412074	Population
271	NCT00412087	Medical University of South Carolina Thrasher Research Fund. 2016 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status of Pregnant Women and Their Children in Eau Claire, South Carolina. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412087	Population
272	NCT00752401	Medical University of Vienna. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Substitution in Vitamin D Deficient Kidney Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752401	Population
273	NCT01991639	Medical University of Vienna. 2016 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Healthy Life for Frail Malnourished Seniors Performed Together With Trained Lay Buddies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991639	Population
274	NCT04350944	Medical University of Vienna. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: FGF-23 and PTH in Hemodialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350944	Studientyp
275	NCT04637880	Medical University of Vienna Ratiopharm GmbH. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: 25- Hydroxyvitamin D Levels in Pregnancy and Effects on Pregnancy Related Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637880	Population
276	NCT01277913	Medical University of Warsaw. 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: The Effect of Supplementation With Two Different Doses of Vitamin D on Bone Mineral Density, Vitamin D Levels and Hand Grip Strength in Children With Diabetes Mellitus Type 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277913	Population
277	NCT00907972	Memorial Medical Center United States Department of Defense. 2013 Jul 12. ClinicalTrials.gov: The Effects of Vitamin D and Bone Loss in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907972	Population
278	NCT01074216	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels in Stage IV Colorectal Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074216	Population
279	NCT01528176	Memphis VA Medical Center. 2012 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Metabolism in Chronic Kidney Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528176	Intervention
280	NCT01549938	Menzies Institute for Medical Research Royal Hobart Hospital Research Foundation (funding source). 2012 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Cholecalciferol Intervention to Prevent Respiratory Infections Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549938	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
281	NCT01285401	Merck KGaA, Darmstadt, Germany. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Supplementation of VigantOL TM « Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif TM « Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285401	Population
282	NCT01065779	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Jul 28. ClinicalTrials.gov: FOSAMAX PLUS and FOSAMAX PLUS D Re-examination Study (0217A-267). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065779	Population
283	NCT00692913	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Effect of MK0217A on Vitamin D Inadequacy in Postmenopausal Women With Osteoporosis (0217A-262). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692913	Population
284	NCT00092066	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of an Investigational Drug and Dietary Supplement in Men and Postmenopausal Women With Osteoporosis (0217A-227). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092066	Population
285	NCT01437111	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Study of MK-217A/Alendronate Sodium 70-mg/Vitamin D3 5600 IU Combination Tablet (MK-0217A-329). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437111	Population
286	NCT00729651	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Fosamax Plus D in Postmenopausal Women With Osteoporosis (0217A-263). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729651	Population
287	NCT01350934	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Alendronate Sodium /Vitamin D3 Combination Tablets(FOSAMAX PLUS) Versus Calcitriol in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women in China (MK-0217A-264). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350934	Population
288	NCT00885170	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Odanacatib (MK-0822) in Postmenopausal Women Previously Treated With a Bisphosphonate (MK-0822-042). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885170	Population
289	NCT04734288	Metagenics, Inc.. 2021 Feb 18. ClinicalTrials.gov: LIFEHOUSE: Description of the Tent Bucket -Immune Support. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734288	Population
290	NCT01302704	Mike O'Callaghan MH. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: The Influence of Proton Pump Inhibitors (PPI's) on Blood Levels of 25-Hydroxyvitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302704	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
291	NCT00907153	Milton S.Hershey Medical Center. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D for the Treatment of Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907153	Population
292	NCT00914810	Minneapolis Veterans Affairs Medical Center. 2013 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Supplemental Vitamin D on Skeletal Muscle Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914810	Population
293	NCT02287779	Mirum Pharmaceuticals I. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of SHP626 in Overweight and Obese Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287779	Population
294	NCT04223518	Monisha Hitesh Shah The University of Texas Health Science Center H. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Serum Bovine Immunoglobulin (SBI) in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease (IBD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223518	Population
295	NCT01988090	Mothaffar Rimawi Baylor Breast Care Center. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: High Dose Vitamin D vs Standard Dose Vitamin D Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988090	Population
296	NCT02805907	MurciaSalud. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Calcifediol Supplementation in Asthma Control in Asthmatic Patients With Vitamin D Deficiency (ACViD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805907	Population
297	NCT04574323	MVZ Leopoldina GmbH. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Effects of a Paleolithic Lifestyle Intervention in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574323	Population
298	NCT01447355	National Cancer Institute (NCI). 2014 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels in the Skin of Healthy Subjects After Oral Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447355	Population
299	NCT01325311	National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Cholecalciferol and Genistein Before Surgery in Treating Patients With Early Stage Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325311	Population
300	NCT00013962	National Center for Research Resources (NCRR). 2005 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Metabolism and the Williams Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013962	Population
301	NCT01709474	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Autoimmunity Centers of Excellence. 2015 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Treatment in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709474	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
302	NCT00724178	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2010 Jan 15. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D and Calcium on Bone in Pediatric HIV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724178	Population
303	NCT00294684	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2019 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroid Therapy Following Portoenterostomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294684	Population
304	NCT01144507	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Cystic Fibrosis Foundation. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Prediction by Ultrasound of the Risk of Hepatic Cirrhosis in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144507	Population
305	NCT02331667	National Institute of Nutrition and Seafood Research, NORCE Norwegian Research Centre AS, Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: The Effect of Diet on Learning Abilities for Children in Kindergarden. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331667	Population
306	NCT02350322	National Institute of Nutrition and Seafood Research, Norway, NORCE Norwegian Research Centre AS, University of Tromso. 2016 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Diet and Learning Abilities in Norwegian Youths. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350322	Population
307	NCT00864539	National Nutrition and Food Technology Institute. 2011 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Efficacy of Calcium-cholecalciferol Foodstuffs and Calcium-cholecalciferol Supplement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864539	Population
308	NCT01229891	National Nutrition and Food Technology Institute. 2012 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Comparison of Efficacy of Vitamin D and Vitamin D-calcium Fortified Yogurt Drink in Diabetic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229891	Population
309	NCT03325686	National Nutrition and Food Technology Institute. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Physical Performance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325686	Population
310	NCT03826654	National Nutrition and Food Technology Institute. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Efficacy of Vitamin D-fortified Oil in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826654	Population
311	NCT02516254	National Nutrition and Food Technology Institute. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Efficacy of Vitamin D-fortified Bread in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516254	Population
312	NCT01739907	National Research Council S. 2014 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Iron-fortified Flavoured Skimmed Milk With or Without Vitamin D in Iron Deficient Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01739907	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
313	NCT01135576	National Research Council, Spain, Ministry of Science and Innovation, Spain, Grupo Leche Pascual, Madrid Salud, Madrid, Spain. 2012 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Iron Fortified Beverages and Application in Women Predisposed to Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135576	Population
314	NCT01660308	National Taiwan University Hospital. 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Observing the Changes of Fibroblast Growth Factor 23 in Patients of Tumor Induced Osteomalacia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660308	Population
315	NCT04292873	National Taiwan University Hospital. 2021 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Effects of Enteral Supplement Vitamin D Incritically Ill Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292873	Population
316	NCT02256605	Nemours Children's Clinic NASPGHAN Foundation. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Supplementation in Pediatric IBD: Weely vs Daily Dosing Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256605	Population
317	NCT00832533	New Mexico Cancer Care Alliance. 2015 Sep 28. ClinicalTrials.gov: The Response of Serum 25-Hydroxyvitamin D to Incidental Ultraviolet Light Exposure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832533	Population
318	NCT04005742	Newcastle University Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: The Biomarkers Of Risk of Colorectal Cancer (BORICC) Follow-Up (BFU) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005742	Population
319	NCT02906319	Ng Yong Muh University of Malaya Malaysian Society of Nephrology. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and HbA1c Levels in Diabetic Patients With CKD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906319	Population
320	NCT01002872	NorthShore University HealthSystem Shire. 2012 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: The Effect of Lanthanum Carbonate on Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002872	Population
321	NCT00882505	Northwestern University. 2012 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Comparison of 25-hydroxy Vitamin D Level in Caucasian Women Receiving Vitamin D Supplementation and Not Receiving Supplementation: a Randomized Controlled Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882505	Population
322	NCT02069886	Novartis PN. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Deferasirox on Endocrine Complications in Subjects With Transfusion Dependent Thalassemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069886	Population
323	NCT03167697	Nutricia UK Ltd. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Efficacy of PKU Synergy in Patients Expressing Phenylketonuria or Hyperphenylalaninemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167697	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
324	NCT01918423	Odense University Hospital. 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Lifestyle in Pregnancy and Offspring - Comparison Between Children Born to Obese Women and Children Born to Normal Weight Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918423	Population
325	NCT02439229	Odense University Hospital. 2015 Mai 8. ClinicalTrials.gov: The Vitamin D and Fetal Bone Length Study (VITFBL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439229	Population
326	NCT03381378	Odense University Hospital. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Hand Grip Strength at 5 Years in Odense Child Cohort. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381378	Population
327	NCT01918319	Odense University Hospital. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Lifestyle in Pregnancy and Offspring. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918319	Population
328	NCT02210884	Oklahoma State University. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Maternal Vit D Supplements & Infant and Maternal Biomarkers & Outcomes in Southern Ethiopia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210884	Population
329	NCT01939470	Oklahoma State University. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Oklahoma Native American Women's Osteoporosis Screening Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939470	Population
330	NCT01219855	OPKO Health I. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Safety/Efficacy Study of CTAP101 in Chronic Kidney Disease Subjects With Secondary Hyperparathyroidism (SHPT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219855	Vergleichstherapie
331	NCT02282813	OPKO Health I. 2016 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Extension Study of CTAP101-CL-3001 or CTAP101-CL-3002. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282813	Studientyp
332	NCT02274623	OPKO Health I. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effect of CTAP101 Capsules on Ca/iPTH in Advanced Breast/Prostate Cancer Patients Treated With Denosumab/Zoledronic Acid. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274623	Population
333	NCT03660800	OPKO Health I. 2019 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety Study of CTAP101 Capsules in Japanese and Non-Japanese Healthy Subjects and Non-Japanese Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660800	Population
334	NCT03602261	OPKO Health I. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy, PK and PD of CTAP101 (Calcifediol) ER Capsules for SHPT in HD Patients VDI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602261	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
335	NCT03588884	OPKO Health I. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Repeated-dose Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic of CTAP101, Immediate-release Calcifediol, High-dose Cholecalciferol, and Paricalcitol Plus Low-dose Cholecalciferol in Patients With Secondary Hyperparathyroidism, Chronic Kidney Disease 3-4 and Vitamin D Insufficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588884	Intervention
336	NCT04551911	OPKO Health I. 2021 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Rayaldee for Treating Mild to Moderate COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551911	Population
337	NCT00888069	OPKO IP Holdings II IOHI. 2014 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety Pilot Study of Single-Dose Oral and Intravenous CTAP101 in Stage 3 and 4 Chronic Kidney Disease Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888069	Intervention
338	NCT02237534	Osaka University Bayer. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Lanthanum Versus Calcium Carbonate for Vascular Abnormalities in Patients With CKD and Hyperphosphatemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02237534	Population
339	NCT02534714	OSF Healthcare System University of Illinois College of Medicine at Peoria. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Analysis of Hypovitaminosis D and Osteopenia/Osteoporosis in Spinal Disease Patients Who Underwent a Spinal Fusion at Illinois Neurological Institute, Peoria, IL., a Retrospective Review From November 1, 2012 to October 31, 2014 and Prospective Pilot From July 1, 2015-June 30, 2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534714	Population
340	NCT02549521	Oslo University Hospital Nycomed. 2015 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Mg Induced Changes From Day 0 to Day 28 on Serum and Urine Bone Metabolic Parameters in 70 y Old Females (no 50). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549521	Population
341	NCT01718925	Ostfold Hospital Trust Karolinska Institutet Aarhus University Hospital Oslo University Hospital Alesund Hospital Helse Stavanger HF Sykehuset Telemark Sykehuset Innlandet HF Ostfold University College. 2015 Okt 15. ClinicalTrials.gov: 25-hydroxyvitamin D and Fatigue: The VITALITY Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718925	Population
342	NCT03399162	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: PRehabilitation in Elective Frail and Elderly Cardiac Surgery PaTients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399162	Population
343	NCT02247011	Peking Union Medical College Hospital. 2016 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A 5-Year Follow-up Study Investigating Factors Associated With Osteoporotic Fracture in Chinese Postmenopausal Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247011	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
344	NCT02662257	Peking University First Hospital Hebei Medical University Fourth Hospital The People's Hospital of Ningxia Peking University Hospital of Stomatology Beijing Cancer Hospital Beijing Shijitan Hospital. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Impact of Anesthesia Maintenance Methods on Incidence of Postoperative Delirium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662257	Population
345	NCT02168660	Perrin CW. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Correction of Vitamin D Levels and Its Effect on Insulin Resistance and Weight Gain in Obese Youth. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168660	Population
346	NCT03237065	Pharmacosmos A. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Incidence of Hypophosphatemia After Treatment With Iron Isomaltoside/Ferric Derisomaltose or Ferric Carboxymaltose in Subjects With Iron Deficiency Anaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237065	Population
347	NCT03238911	Pharmacosmos A. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Incidence of Hypophosphatemia After Treatment With Iron Isomaltoside/Ferric Derisomaltose vs Ferric Carboxymaltose in Subjects With Iron Deficiency Anaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238911	Population
348	NCT03176849	Phoenix Children's Hospital. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase IV Control Trial of Single High Dose Oral Vitamin D3 in Pediatric Patients Undergoing HSCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176849	Population
349	NCT02930434	Pontificia Universidad Catolica de Chile, Fuerza Aérea de Chile, Instituto Antártico Chileno, Harvard Medical School (HMS and HSDM). 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Effects of Antarctic Environment on Vitamin D Status and Health Risk Biomarkers of Its Inhabitants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930434	Population
350	NCT02046577	Pontificia Universidad Catolica de Chile National Fund for Research and Development in Health CLP. 2016 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Vitamin D for the Prevention of Acute Respiratory Infections in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046577	Population
351	NCT03087149	Princess Anna Mazowiecka Hospital, Warsaw, Poland. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Monitored vs Standard Supplementation of Vitamin D in Preterm Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087149	Population
352	NCT04525820	Prof. Dr. Jörg Leuppi, Cantonal Hospital, Baselland. 2021 Sep 21. ClinicalTrials.gov: High Dose Vitamin-D Substitution in Patients With COVID-19: a Randomized Controlled, Multi Center Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04525820	Population
353	NCT03365687	Professor Francine Ducharme Canadian Institutes of Health Research (CIHR) EURO-PHARM International Canada ISJH. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D In the Prevention of Viral-induced Asthma in Preschoolers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365687	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
354	NCT01936935	Provident Clinical Research BioFortis Dairy Research Institute. 2013 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Assess the Effects of Dairy on Insulin Sensitivity and β -Cell Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936935	Population
355	NCT01199926	Purdue University. 2015 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Mass and Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199926	Population
356	NCT01005381	Purdue University. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Calcium Supplement Particle Size and Vitamin D Supplement on Calcium Retention in Adolescent Girls. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005381	Population
357	NCT04579640	Queen Mary University of London Barts & The London NHS Trust Pharma Nord Fischer Family Trust The AIM Foundation Synergy Biologics Ltd Cytoplan Ltd. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Trial of Vitamin D to Reduce Risk and Severity of COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579640	Population
358	NCT04270643	Queen Mary University of London University of the Punjab University College L. 2021 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Trial of High-Dose Vitamin D in the Treatment of Complicated Severe Acute Malnutrition. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270643	Population
359	NCT03898336	Radboud University Central Institute of Mental Health, Mannheim, University Medical Center Groningen. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Eat2beNICE Vitamins and Nutrients as Supplementation for Impulsivity, Irritability, and Compulsivity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898336	Population
360	NCT04591847	Rajavithi Hospital. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Pregnancy Outcome and Vitamin D Level Among Vitamin D Supplementation During Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591847	Population
361	NCT02297568	Rajavithi Hospital Queen Sirikit National Institute of Child Health. 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation During Lactation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297568	Population
362	NCT00640237	Rambam Health Care Campus. 2008 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Interventional Trial of Vitamin D Deficiency in the Patients of General Departments. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640237	Population
363	NCT02101151	Rashid Centre for Diabetes and Research. 2014 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplementation on the Metabolic Control and Body Composition of Type 2 Diabetes Subjects in Ajman (UAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101151	Population
364	NCT04209231	Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital. 2019 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D on Periodontal Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209231	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
365	NCT03867929	Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Serum Levels of 25-Hydroxy Vitamin D in Patients With Moderate and Severe Erectile Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867929	Population
366	NCT01390662	Region Syddanmark. 2012 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Can Vitamin D3 Supplementation Affect Treatment Outcomes in Patients With Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390662	Population
367	NCT03038516	Region Stockholm. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: ‚Palliative-D‘ Vitamin D to Palliative Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038516	Population
368	NCT01166165	Regional Hospital Holstebro. 2012 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Replacement During Winter Months in Patients With Hypertension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166165	Population
369	NCT01312714	Regional Hospital Holstebro. 2013 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Supplementation in Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312714	Population
370	NCT04183374	Regionshospitalet Viborg, Skive. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: DNA Damage and Subfertility in Males - Lifestyle Interventions to Improve Male Fertility and Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183374	Population
371	NCT01304927	Rigshospitalet, Denmark. 2016 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation and Male Infertility: The CBG-study a Randomized Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304927	Population
372	NCT02336932	Rigshospitalet, Denmark. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and the Free Hormone Hypothesis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336932	Population
373	NCT01647399	Robert JF. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Vitamin D, Steroids, and Asthma in African American Youth. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647399	Population
374	NCT00772772	Rockefeller University. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Repletion in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00772772	Population
375	NCT01561989	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Cholecalciferol and Flu Vaccine in Treating Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561989	Population
376	NCT02635373	RWTH Aachen University. 2016 Okt 14. ClinicalTrials.gov: European Calciphylaxis Registry Network. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635373	Population
377	NCT02136407	Sahlgrenska University Hospital S. 2014 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Seasonal Variations in Serum 25-hydroxy Vitamin-D Levels in a Swedish Cohort. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136407	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
378	NCT00411294	Saint Louis VA Medical Center. 2006 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Ergocalciferol in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411294	Intervention
379	NCT00956839	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences. 2013 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Prospective Study of Efficacy of Intra-muscular Vitamin D3 in Tropical Calcific Pancreatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956839	Population
380	NCT03584529	Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Association Between Vitamin D and the Development of Uterine Fibroids. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584529	Population
381	NCT03820895	Security Forces Hospital King Saud University. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels in Adolescent Idiopathic Scoliosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820895	Population
382	NCT05019924	Semaine Health. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Investigation of Dietary Supplementation and the Effect on Common PMS and Menstrual Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05019924	Population
383	NCT02069990	Semmelweis University Pharma Patent Kft.. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Controlled, Randomized, Four-arm Comparative, Open Label, Multi-centric Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety Parameters of the Once-a-week or Once-a-month Administered 7000 IU, or 30000 IU Vitamin D (Cholecalciferol) to a 1000 IU Dosage Applied Daily in Vitamin D Deficient Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069990	Population
384	NCT04476511	Semmelweis University Pharma Patent Kft.. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and the Safety of Vitamin D3 30,000 IU for Loading Dose Schedules. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476511	Population
385	NCT01508481	Seoul National University Bundang Hospital. 2012 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Inadequacy is Associated With Incidence of Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508481	Population
386	NCT03076112	Seoul National University Bundang Hospital Astellas Pharma Korea I. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076112	Population
387	NCT02031692	Seoul National University Bundang Hospital Ministry of Food and Drug Safety K. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Vitamin D and Calcium Supplementation on the Prevention of Recurrences in BPPV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031692	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
388	NCT03310242	Seoul National University Hospital. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Comparison of Sunlight Exposure and Vitamin D Supplementation on Serum 25-hydroxyvitamin D Levels. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310242	Population
389	NCT02142348	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. 2014 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Longitudinal Study of Primary Osteoporosis in Shanghai Postmenopausal Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142348	Population
390	NCT05035979	Shanghai Yueyang Integrated Medicine Hospital Shanghai Skin Disease and Venereal Disease Hospital. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Oral Baidi Quzhi Granule Combined With Ju Ying Cream for Acne Vulgaris. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035979	Population
391	NCT01781169	Shenzhen Center for Chronic Disease Control Danone Institute China Diet Nutrition Research and Communication. 2013 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation to Obese Chinese Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01781169	Population
392	NCT04707612	Shenzhen Center for Chronic Disease Control Sun Yat-sen University. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: VDR SNPs & 25OHD Correlated With Dyslipidemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707612	Population
393	NCT04651101	Shiraz University of Medical Sciences. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Deficiency in Coronary Artery Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04651101	Population
394	NCT00732615	Shire T. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Use of NPSP558 in the Treatment of Hypoparathyroidism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732615	Population
395	NCT01455181	Shire T. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Tolerability of NPSP558, for the Treatment of Adults With Hypoparathyroidism - A Clinical Extension Study in Hungary. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455181	Population
396	NCT01268098	Shire T. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of a rhPTH[1-84] of Fixed Doses of 25 and 50 mcg in Adults With Hypoparathyroidism (RELAY). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01268098	Population
397	NCT01130831	Shire T. 2021 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Lanthanum Carbonate in Patients Previously Treated With Calcium-based Phosphate Binder Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130831	Population
398	NCT02910466	Shire T. 2021 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Extended Use of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH(1-84)) in Hypoparathyroidism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910466	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
399	NCT00798993	Sir Charles GH. 2013 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Effect of 25-hydroxyvitamin D and a Structured Exercise Program on Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798993	Population
400	NCT01609413	Sprim Italia AlgaeCal Inc.. 2012 Jun 1. ClinicalTrials.gov: The COMparison of CALcium Bioavailability Between AlgaeCal™ and a Proprietary Supplement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609413	Population
401	NCT04516759	St George Street Capital. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: AZD1656 in Diabetic Patients Hospitalised With Suspected or Confirmed COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516759	Population
402	NCT02552433	St.Antonius Hospital Catharina Ziekenhuis Eindhoven. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Complications in Body Contouring Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552433	Population
403	NCT03417947	St.Justine's Hospital Euro-Pharm. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Children With Sickle Cell Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417947	Population
404	NCT02197702	St.Justine's Hospital The Hospital for Sick Children Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke Montreal Children's Hospital of the MUHC British Columbia Children's Hospital London Health Sciences Centre. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Vitamin D in Preschoolers With Viral-induced Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197702	Population
405	NCT01477463	Stanford University National Institutes of Health (NIH) National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). 2016 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial to Evaluate the Effect of Vitamin D on Melanocyte Biomarkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477463	Population
406	NCT04109586	Sunnaas Rehabilitation Hospital University of Oslo University of Copenhagen. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Diet and Fat Mass After Traumatic Spinal Cord Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109586	Population
407	NCT04093856	Suzanne Morin CHU de Quebec-Universite Laval McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. 2021 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Determinants of Bone and Muscle Quality and Strength in Obesity With and Without Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093856	Population
408	NCT03088488	T.C. ORDU ÜNİVERSİTESİ. 2017 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Periodontitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088488	Population
409	NCT05035121	Taipei Medical University. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Effect of Nutrition Supplementation Combined With Resistance Exercise in Elderly With Sarcopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035121	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
410	NCT01184716	Technical University of Denmark. 2011 Mai 9. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Fortification of Bread and Milk in Danish Families. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184716	Population
411	NCT01741233	Technical University of Denmark Bispebjerg Hospital. 2013 Aug 1. ClinicalTrials.gov: The Genetics Behind Vitamin D Status (VitDgen). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741233	Population
412	NCT02631629	Technical University of Denmark Seventh Framework Programme. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Food-based Solutions for Optimal Vitamin D Nutrition and Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631629	Population
413	NCT03634917	Technische Univ. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Efficacy of Acamprosate and Calcium in Comparison to Placebo as Validation of a Behavioural Test for Alcohol Dependence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634917	Population
414	NCT01876563	Tehran University of Medical Sciences. 2013 Jun 12. ClinicalTrials.gov: the Effect of Vitamin D on the Serum Thioredoxin, TBP-2, Thioredoxin Reductase, Gene Expression of TBP-2 in Patients With Type II Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876563	Population
415	NCT04386850	Tehran University of Medical Sciences Boston University. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Oral 25-hydroxyvitamin D3 and COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386850	Population
416	NCT01871389	Texas Tech University. 2014 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Impact of Monthly High Dose Oral Cholecalciferol on Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels in Bariatric Surgery Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871389	Population
417	NCT02477956	Texas Tech University. 2015 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Effect of a Monthly High Dose of Vitamin D3 on Bariatric Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477956	Population
418	NCT01764139	Thanthulage Mid Essex Hospital NHS Trust SR. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Levels In Patients Who Has Normal to Grade 2 Knee Arthroscopy Changes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764139	Population
419	NCT03319251	The Cleveland Clinic. 2021 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Biomarker Database Registry for Photodynamic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319251	Population
420	NCT01103817	The Hospital for Sick Children. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Influence of Vitamin D on Vascular Function in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103817	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
421	NCT01419262	The Hospital for Sick Children Mount Sinai Hospital, Canada, Unity Health Toronto. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: DO IT Trial: Vitamin D Outcomes and Interventions In Toddlers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419262	Population
422	NCT03914807	The Hospital for Sick Children Unity Health Toronto. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Cow Milk Fat Obesity pRevention Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914807	Population
423	NCT04570475	The University of Texas Health Science Center H. 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: High Dose Vitamin D Plus Multivitamin in the Prevention of Cluster Headache. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570475	Population
424	NCT00731887	The University of Texas Medical Branch G. 2014 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Large Burn Outcome Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731887	Population
425	NCT02779465	Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Oral Vitamin D Treatment for the Prevention of Hepatocellular Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779465	Population
426	NCT01012414	Thomas Jefferson University Abbott. 2014 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplement on Inflammation Markers in High-Risk Cardiovascular Patients With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012414	Intervention
427	NCT01845870	Tianjin Medical University General Hospital. 2013 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Different Levels of Albuminuria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845870	Population
428	NCT01236846	Tirang RN. 2012 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Receptor Polymorphisms and Efficacy of Vitamin D-Fortified Yogurt Drink in Patients With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236846	Population
429	NCT00717730	Tor AS. 2015 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Folic Acid and Vitamin B12 in Young Indian Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717730	Population
430	NCT03004807	Tory Hagen GlaxoSmithKline Oregon State University. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Role of Centrum® Silver® in Improving Micronutrient Status in Older Men. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004807	Population
431	NCT01198886	Tufts University. 2015 Mai 13. ClinicalTrials.gov: The Vitality, Independence, and Vigor in Elders Study I Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198886	Population
432	NCT02293187	Tufts University. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Impact of Vitamin D on 25-hydroxyvitamin D Levels and Physical Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293187	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
433	NCT01419119	Umeå University. 2012 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Vitamin Deficiency in Immigrants, a Treatment Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419119	Population
434	NCT01741324	Umeå University Region Skane. 2016 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Comparing Different Amounts of Vitamin D Supplementation to Preschool Children Living in Northern and Southern Sweden. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741324	Population
435	NCT04928898	United Arab Emirates University. 2021 Jun 16. ClinicalTrials.gov: The First United Arab Emirates National Representative Birth Cohort Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04928898	Population
436	NCT02423551	United States Army Research Institute of Environmental Medicine. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: MRE Consumption and Gut Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423551	Population
437	NCT03497546	Universidad de Almeria Ministerio de Economía y Competitividad, Spain, Complejo Hospitalario Torrecárdenas (CHT), Almería, Spain. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Exercise Following Bariatric Surgery for Severe/Morbid Obesity (EFIBAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497546	Population
438	NCT04825093	Universidad de Granada. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementarion in Pregnant Women at Risk and COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04825093	Population
439	NCT03356730	Universidade de Passo Fundo. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Replacement on Bone Healing in Mini-dental Implants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356730	Population
440	NCT03920397	Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Mesenchymal Stem Cells in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920397	Population
441	NCT04583657	Université Catholique de Louvain. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Intestinal Tolerance & Health Effects of Daily Consumption of Two Eggs With Fatty Acid Profile Related to Metabolic Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583657	Population
442	NCT03649698	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, KU Leuven, VISTA-Life, Nestlé Health Science Belgium. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Exercise and Nutrition for Healthy AgeiNg. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649698	Population
443	NCT05073965	Universitas Padjadjaran. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation Effect In Children With Pulmonary Tuberculosis Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05073965	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
444	NCT04956705	University College Copenhagen University of Copenhagen. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Calcium Supplementation at Danish Nursing Homes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956705	Population
445	NCT01990872	University College Cork. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Inter-relationship Between Vitamin D Requirements and Calcium Intake in Older Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990872	Population
446	NCT01398202	University College Cork. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Dietary Supplementation With 25-hydroxyvitamin D3 in Older Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398202	Population
447	NCT02678364	University College Cork. 2016 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D-biofortified Eggs on Wintertime Serum 25-hydroxyvitamin D in Adults: Randomized Controlled Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678364	Population
448	NCT01881256	University College Cork Cork University Hospital. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: The BabyGrow Longitudinal Study of Nutrition and Growth in Preterm Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881256	Population
449	NCT01235325	University College Cork Health Research Board I. 2010 Nov 9. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin K Supplementation on Bone Health in Adult Crohn's Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235325	Population
450	NCT01349127	University College Cork Irish Government Department of Agriculture FaFI. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Trial to Assess Vitamin D Requirements in Lactating Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349127	Population
451	NCT04935034	University College Dublin. 2021 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Absorption Kinetics and Efficacy of Vitamin D Enriched Supplements in Older Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04935034	Population
452	NCT04156074	University College Dublin Department of Agriculture Food and the Marine. 2019 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Innovative Food Structures to Enhance Nutrient Bioavailability. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156074	Population
453	NCT02814591	University College, London. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Development of a Non-invasive Assessment of Human Bone Quality Using Spatially Offset Raman Spectroscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814591	Population
454	NCT03194334	University Ghent. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Creatine, Carnitine and Carnosine in Vegetarians. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194334	Population
455	NCT04067219	University Hospital, Bordeaux. 2019 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Skin, Muscle and Bone Aging Determinants in HIV Infected-patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067219	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
456	NCT01559974	University Hospital, Basel, Switzerland. 2013 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Walking Ability in Patients With Peripheral Artery Occlusive Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559974	Population
457	NCT04227301	University Hospital, Basel, Switzerland. 2020 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Influence of Serum Sodium Levels on Bone Metabolism and Turnover in Hospitalized Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227301	Population
458	NCT02517164	University Hospital, Caen. 2015 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Role of Vitamin D Levels (Serum 25-hydroxyvitamin D) and Cognitive Impairment in the Occurrence of Falls. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517164	Population
459	NCT04537559	University Hospital Geneva. 2020 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Impact of COVID-19 Outbreak on Non-COVID-19 Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537559	Population
460	NCT03831620	University Hospital Inselspital, Berne. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: The Crosstalk Between Calcium-sensing Receptor Signaling and Endocannabinoid System in Primary Hyperparathyroidism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831620	Population
461	NCT02334943	University Hospital, Montpellier. 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Immune Activation in HIV-1 Infected Patients Under AntiRetroviral Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334943	Population
462	NCT00809744	University Hospital of North Norway Norwegian Council on Cardiovascular diseases. 2011 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Vitamin D AND Glucose Handling Evaluated by Glucose Clamp. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809744	Population
463	NCT03334136	University Hospital of North Norway The Royal Norwegian Ministry of Health University of Tromso Cornell University. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Supplementation on Psoriasis Severity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334136	Population
464	NCT02185222	University Hospital, Tours. 2020 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D on Cognitive Decline of Patients With Memory Complaint. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185222	Population
465	NCT01093417	University Hospitals Cleveland Medical Center. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Study of Vitamin D and Effect on Heart Disease and Insulin Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093417	Population
466	NCT01523496	University Hospitals Cleveland Medical Center Emory University. 2018 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in HIV Youth. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523496	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
467	NCT02920502	University Hospitals Cleveland Medical Center University of Colorado D. 2016 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Effect of a One Time Dose of Cholecalciferol on Serum Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Macrophages. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920502	Population
468	NCT02970838	University Medicine Greifswald. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Therapy of Obesity and Diabetes Mellitus Type 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970838	Population
469	NCT01370941	University of Aarhus. 2012 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: The Effect of Chymosin on the Intestinal Absorption of Calcium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370941	Population
470	NCT02548520	University of Aarhus. 2015 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Maternal and Infant Vitamin Status During the First Nine Months of Infant Life. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548520	Population
471	NCT01564953	University of Aarhus, Aarhus University Hospital. 2017 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Magnesium is Associated With QoL in COPD: A Cross-sectional Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564953	Population
472	NCT00695474	University of Aarhus, Aarhus University Hospital Regionshospitalet Silkeborg. 2009 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Type 2 Diabetes - a Cross Sectional Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00695474	Population
473	NCT02384668	University of Aarhus, Aarhus University Hospital, Regionshospitale Silkeborg, Regional Hospital Holstebro, Regionshospitale Horsens Randers, Regional Hospital Regionshospitalet Viborg SHH. 2019 Okt 22. ClinicalTrials.gov: D-vitamin And Graves' Disease; Morbidity And Relapse Reduction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384668	Population
474	NCT01916434	University of Aberdeen. 2016 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Farmed Fish Human Intervention Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916434	Population
475	NCT02982525	University of Aberdeen. 2019 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Mussel Intake and Vitamin D Status in Humans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982525	Population
476	NCT01041547	University of Alabama at Birmingham. 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Vascular Function, Insulin Sensitivity, and Vitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041547	Population
477	NCT01041365	University of Alabama at Birmingham. 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D, Insulin Sensitivity, and Vascular Associations in Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041365	Population
478	NCT03010657	University of Alberta. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Eating Strategies for Chemotherapy Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010657	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
479	NCT04609189	University of Alberta. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Pearlum®/Effecti-Cal®, a Novel Formulation of Calcium, Vitamin D and Minerals for Prevention of Postmenopausal Bone Loss. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609189	Population
480	NCT03437421	University of Avignon. 2021 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Myocardial Function and Vitamin D Supplementation in Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437421	Population
481	NCT03534674	University of British Columbia. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Vitamin D3 Supplementation for AlloHSCT-RCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534674	Population
482	NCT01150877	University of British Columbia Lotte. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: High Dose Vitamin D Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01150877	Population
483	NCT01774812	University of Calgary Alberta Innovates Health Solutions Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2016 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Cardiac Autonomic Tone in Hemodialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774812	Population
484	NCT03613116	University of California, Davis. 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: High-dose Vitamin D Supplements in Older Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613116	Population
485	NCT01903317	University of California, Irvine. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903317	Population
486	NCT01799317	University of California, Los Angeles. 2013 Feb 26. ClinicalTrials.gov: How Bone is Made in Children Receiving Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799317	Population
487	NCT02091219	University of California, Los Angeles. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin D3 Versus 25OHD3 on Mineral Metabolism and Immune Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091219	Population
488	NCT01046773	University of California, Los Angeles. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation as Non-toxic Immunomodulation in Children With Crohn's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046773	Population
489	NCT01288950	University of California, San Diego. 2012 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation Enhances Immune Response to Bacille-Calmette-Guerin (BCG) Vaccination in Infants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288950	Population
490	NCT03380091	University of California, San Francisco. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Metformin, Vitamin D, and Depression in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380091	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
491	NCT01928082	University of Chicago. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: The Effects of Estrogen Replacement Therapy in Postmenopausal Women With Hypercalciuria and Low Bone Mass. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928082	Population
492	NCT01018303	University of Colorado, Denver. 2012 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of an Antioxidant-rich Multivitamin Supplement in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018303	Population
493	NCT01262300	University of Colorado, Denver. 2021 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation And Varicella Zoster Virus Vaccine Responsiveness In Older Long-Term Care Residents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262300	Population
494	NCT01102374	University of Colorado, Denver. 2017 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation and Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102374	Population
495	NCT02860663	University of Copenhagen. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Different Vitamin D Vitamers on Vitamin D Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860663	Population
496	NCT02809508	University of Copenhagen Aalborg University Hospital University of Waterloo. 2017 Jun 27. ClinicalTrials.gov: The Effect of Oily Fish and Poultry on Children's Cardiometabolic Health and Cognitive Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02809508	Population
497	NCT00267540	University of Copenhagen Seventh Framework Programme. 2008 Jan 30. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D on Bone Accretion and Turn-Over in Young Girls. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267540	Population
498	NCT02858882	University of Copenhagen Team Denmark Hvidovre University Hospital Danmarks Fødevareforskning Bispebjerg Hospital. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status and Muscle Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858882	Population
499	NCT02170428	University of Copenhagen Technical University of Denmark. 2019 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Diet and Well-being of Young Danish Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170428	Population
500	NCT02377973	University of Copenhagen Technical University of Denmark Hvidovre University Hospital. 2015 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Diet and Well-being of Young Danish Children Born by Obese Mothers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377973	Population
501	NCT02145195	University of Copenhagen University College Cork University of Surrey. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Supplements on Vitamin D Status, Cardiometabolic Health and Immune Defense in Danish Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145195	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
502	NCT02804841	University of Dublin TC. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin D3 Supplementation on Cognitive Function in Community Dwelling Older Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804841	Population
503	NCT02508922	University of Dublin, Trinity College. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Trial of Vitamin D3 Supplementation in Paediatric Autism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508922	Population
504	NCT02063334	University of Eastern Finland. 2016 Jul 29. ClinicalTrials.gov: The Effect of a High-dose Oral Vitamin D3 Bolus on Serum 25(OH)D3 and Vitamin D Receptor Target Gene Expression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063334	Population
505	NCT01479933	University of Eastern Finland Academy of Finland Juho Vainio Foundation Finnish Foundation for Cardiovascular Research Diabetes Research Foundation F. 2013 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Glucose Metabolism Effects of Vitamin D Supplementation in Prediabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479933	Population
506	NCT01463813	University of Eastern Finland Academy of Finland Juho Vainio Foundation Finnish Foundation for Cardiovascular Research Finnish Cultural Foundation. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Finnish Vitamin D Trial (FIND). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463813	Population
507	NCT03537027	University of Eastern Finland DSM Nutritional Products I. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Efficiency of Vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 on Transcriptomic Changes of Low Vitamin D Responders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537027	Population
508	NCT04868227	University of Edinburgh Cancer Research UK Medical Research Council. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Scottish Vitamin D Intervention Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868227	Population
509	NCT02525003	University of Helsinki University College Cork Technical University of Denmark. 2015 Aug 17. ClinicalTrials.gov: The Bread Study - Bio-availability of D2 Vitamin Present in Bread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525003	Population
510	NCT02212223	University of Helsinki University College Cork Technical University of Denmark Finnish Institute for Health and Welfare. 2015 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Marwo-D Research - Need for Vitamin D in Different Population Groups. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212223	Population
511	NCT01574027	University of Illinois at Chicago. 2012 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Vitamin D in Colorectal Cancer Chemoprevention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01574027	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
512	NCT03499327	University of Jena Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Human Intervention Study to Increase 25-hydroxyvitamin D Levels. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499327	Population
513	NCT01835691	University of Kansas Medical Center. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Differential Effects of Ergocalciferol and Cholecalciferol Therapies in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835691	Intervention
514	NCT01385345	University of Leicester. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Replacement in Insulin Resistant South Asians. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385345	Population
515	NCT02092701	University of Liege. 2014 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Effects of Cholecalciferol Supplementation on Bone Health and Muscle Strength in Adults During Post-burn Period. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092701	Population
516	NCT01477827	University of Manchester. 2013 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Sunlight Exposure and Vitamin D in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477827	Population
517	NCT01623414	University of Manchester. 2015 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Sunlight Exposure and Vitamin D Status of Children of South Asian Ethnicity Living in the UK. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623414	Population
518	NCT00754442	University of Maryland B. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Suspected Deficient Activation of Vitamin D in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754442	Population
519	NCT01783704	University of Maryland, Baltimore. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Improving Community Ambulation After Hip Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783704	Population
520	NCT03426592	University of Melbourne Melbourne Health The Alfred Melbourne Sexual Health Centre University of Illinois at Chicago National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Effect of High Dose Vitamin D Supplementation on HIV Latency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426592	Population
521	NCT00681590	University of Miami Merck Sharp. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Safety of Vitamin D Supplementation in Older Persons. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681590	Population
522	NCT01909622	University of Michigan. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Trial of Vitamin D Fortified Milk. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909622	Population
523	NCT00994396	University of Missouri-Columbia. 2016 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Vitamin D to Improve Glucose Metabolism and Reduce Inflammation in Obese Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994396	Population
524	NCT01371877	University of Nebraska. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: The Role of Vitamin D in Chronic Urticaria and Angioedema Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371877	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
525	NCT01930539	University of Nebraska. 2019 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Treatment of Vitamin D Deficiency in Intestinal Rehabilitation Clinic Patients With a Portable Ultraviolet B Lamp. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930539	Population
526	NCT02637921	University of Nottingham Jozef Stefan Institute DLR German Aerospace Center KTH Royal Institute of Technology European Commission. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Planetary Habitat Simulation: Bone Metabolism Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637921	Population
527	NCT01482689	University of Oslo Norwegian Institute of Public Health Hormone Laboratory, Aker University Hospital, Oslo, Norway, Norwegian Foundation for Health and Rehabilitation. 2011 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Bioavailability of Vitamin D in Cod Liver Oil and Multivitamin Tablets in Healthy Subjects in Norway. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482689	Population
528	NCT01570010	University of Oslo Oslo University Hospital Finnish Institute for Health and Welfare University Hospital AA. 2015 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Effect of the New Norwegian Food Based Dietary Guidelines on Chronic Diseases in Colorectal Cancer Survivors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570010	Population
529	NCT02421783	University of Palermo. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Osteoporosis In Non-Celiac Wheat Sensitivity Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421783	Population
530	NCT00596947	University of Pennsylvania. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Prednisone Withdrawal Versus Prednisone Maintenance After Kidney Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596947	Population
531	NCT00732758	University of Pittsburgh. 2015 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Defining Vitamin D Insufficiency in School Age Children: A Randomized Placebo Controlled Trial of Vitamin D3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732758	Population
532	NCT01630629	University of Pittsburgh. 2016 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Longitudinal Lactation Bone Density Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630629	Population
533	NCT00222872	University of Pittsburgh National Institutes of Health (NIH) Department of Health and Human Services. 2014 Apr 28. ClinicalTrials.gov: 3-Week Parathyroid Hormone-related Protein (PTHrP) Dose Escalation Study in Post-Menopausal Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00222872	Population
534	NCT02535910	University of Reading. 2015 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Effect of vitaminD3 or 25(OH)D3 Fortified Dairy on Vitmain D Status and CVD Risk Markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535910	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
535	NCT02658539	University of Reading. 2019 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Impact of Physiological, Lifestyle and Genetic Factors on Body Composition. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658539	Population
536	NCT04171778	University of Rochester. 2021 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Effects of Whole Food, Plant-Based Nutrition on Chronic Kidney Disease With Proteinuria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04171778	Population
537	NCT03734744	University of Southern California. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: PK/PD of Vitamin D3 in Adults With CF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734744	Population
538	NCT02150122	University of Surrey. 2016 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Dietary Requirement for Vitamin D in Adolescents Aged 14-18 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02150122	Population
539	NCT01992848	University of Surrey. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: MAP-Calcification: MicroRNAs as Potential Biomarkers for Coronary Artery Calcification. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992848	Population
540	NCT04033796	University of Surrey Institute of Naval Medicine CTRM Lymstone Navy Command Headquarters. 2019 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation D_SAF Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033796	Population
541	NCT00322166	University of Sydney. 2009 Okt 21. ClinicalTrials.gov: The FREEDOM Study: a Randomised Controlled Trial of Sunlight and Calcium in Older People. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00322166	Population
542	NCT00855010	University of Texas Southwestern Medical Center National Institutes of Health (NIH). 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Pioglitazone on Pancreatic Steatosis and Bone Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855010	Population
543	NCT01555424	University of Toronto. 2012 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Fortified Cheese and Well-being in the Institutionalized Elderly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555424	Population
544	NCT01726777	University of Toronto Dairy Farmers of Canada Public Health Agency of Canada (PHAC). 2015 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Supplementation on Glucose Tolerance in Subjects at Risk for Diabetes With Low Vitamin D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726777	Population
545	NCT00789503	University of Toronto Natural Ovens of Manitowoc MU. 2008 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Nursing-Home Residents Given Bread Fortified With Vitamin D3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789503	Population
546	NCT01919905	University of Toronto Ryerson University George Brown College. 2013 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Mozzarella Cheese Vitamin D and Bioavailability. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919905	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
547	NCT01729013	University of Tromso. 2015 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Duration of Vitamin D Stores After Prolonged Vitamin D Substitution. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729013	Population
548	NCT01771380	University of Tromso. 2015 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Measurement of the Free Fraction of 25-hydroxyvitamin D in Serum. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771380	Population
549	NCT02750293	University of Tromso. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: The Effect of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750293	Population
550	NCT03547440	University of Turin IAOUmCAOCdS. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: T1DM Clinical Onset and Progression in Paediatric Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547440	Population
551	NCT02495584	University of Ulster Dairy Council for Northern Ireland Agri-food. 2016 Jan 15. ClinicalTrials.gov: D-Light Intervention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495584	Population
552	NCT04207294	University of Ulster Devenish Nutrition LH. 2021 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Enriched Meat Project (Acute Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207294	Population
553	NCT02278172	University of Ulster Northern Ireland Executive. 2016 Mai 25. ClinicalTrials.gov: The Effects of Vitamin D Supplementation on Aerobic Fitness in Athletes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278172	Population
554	NCT02608164	University of Ulster Northern Ireland Executive HSC Public Health Agency. 2016 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Capsules and Oral Spray Solution as Methods of Delivering Vitamin D3 and Raising Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608164	Population
555	NCT05018988	University of Ulster Queen Margaret University, Nutrition and Biological Sciences, Musselburgh, Scotland, UK, Better You Ltd., Unit 24 Shortwood Court, Shortwood Business Park, Dearne Valley Parkway, Barnsley, S74 9LH, Registered Company No: 05541287. 2021 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Vitamin D in School Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018988	Population
556	NCT04143139	University of Ulster University of Naples. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ileostomy Observation Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143139	Population
557	NCT02713009	University of Ulster Western Health and Social Care Trust. 2016 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Impact of Maternal Body Weight on Vitamin D Status During Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713009	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
558	NCT04399291	University of Ulster Western Health and Social Care Trust. 2020 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Status and Bone Health of Older Adults in Care Facilities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399291	Population
559	NCT02011828	University of Utah. 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Ergocalciferol Therapy in Calcidiol Deficient, Hemodialysis Patients on Therapeutic Doses of Paricalcitol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011828	Population
560	NCT04138017	University of Virginia DePuy Synthes. 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: ViviGen Cellular Bone Matrix for Hindfoot or Ankle Arthrodesis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138017	Population
561	NCT02937350	University of Washington National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2021 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Clearance of 25-hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937350	Population
562	NCT03576716	University of Washington National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Clearance of 25-hydroxyvitamin D3 During Vitamin D3 Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576716	Population
563	NCT03104855	University of Washington National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Clearance of 25-hydroxyvitamin D in Cystic Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104855	Population
564	NCT04275011	University of Waterloo. 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Bone Response to Exercise in Women on Antiresorptive Medications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04275011	Population
565	NCT00204919	University of Wisconsin M. 2015 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Administration in the Nursing Home. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204919	Population
566	NCT01465178	University of Wisconsin MMS. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Improving the Understanding of the Response to Vitamin D Supplementation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465178	Population
567	NCT00718276	University of Zurich. 2011 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study: Effect of 25(OH)D and Vitamin D3 on Serum 25(OH)D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718276	Population
568	NCT01653353	University of Zurich. 2013 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Swiss Study on Vitamin D and Calcium in Nursing Homes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653353	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
569	NCT00910260	University of Zurich. 2014 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Impact on UVB Narrow Band and UVA1 Therapy on Serum 25-hydroxyvitamin D Levels. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910260	Population
570	NCT02022475	University of Zurich. 2015 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Vitamin D Treatment on Fatigue. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022475	Population
571	NCT01017354	University of Zurich. 2015 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Zurich Disability Prevention Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017354	Population
572	NCT01976481	University of Zurich. 2016 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Serum 25-OH Vitamin D Modulation by Sunbed Use According to EU Guideline EN 60335-2-27. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976481	Population
573	NCT03384602	University of Zurich. 2021 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: MOVE for Your MIND. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384602	Population
574	NCT03417531	University of Zurich. 2021 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sarcopenia Prevention With a Targeted Exercise and Protein Supplementation Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417531	Population
575	NCT03173235	University Women's Hospital T ³ bingen. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Plasma Concentrations of Calcium, Phosphate, FGF23, Klotho, 25 (OH) D3 and 1,25 (OH) 2D3 From Patients Who Wants to Have Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173235	Population
576	NCT02922803	Uppsala University. 2016 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Physical Performance Before and After Intervention and Birth Outcome in Pregnant Somali and Swedish Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922803	Population
577	NCT02367105	VA Office of Research and Development Michael E.DeBakey VA Medical Center Baylor College of Medicine Biomedical Research Institute of New Mexico. 2021 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Lifestyle Intervention and Testosterone Replacement in Obese Seniors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367105	Population
578	NCT03750006	VA Office of Research and Development VA Western New York Healthcare System University at Buffalo Roswell Park Cancer Institute. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Enhancing Functional Capacity in Older Adults With Short Session High Intensity Interval Training. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750006	Population
579	NCT01385098	Vadim Sherman, Texas Woman's University, The Methodist Hospital Research Institute. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Vitamin D Supplementation in Bariatric Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385098	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	NCT03265483	Vanderbilt University Medical Center. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Magnesium Treatment on Vitamin D Metabolism in Participants Completed Personalized Prevention of Colorectal Cancer Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265483	Population
581	NCT01105169	Vanderbilt University Medical Center. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Personalized Prevention of Colorectal Cancer Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105169	Population
582	NCT02688764	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Hyperphosphataemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688764	Population
583	NCT02429791	ViiV Healthcare Janssen Pharmaceuticals GlaxoSmithKline. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791	Population
584	NCT02422797	ViiV Healthcare Janssen Pharmaceuticals GlaxoSmithKline. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797	Population
585	NCT03446573	ViiV HG. 2021 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573	Population
586	NCT02551835	VU University Medical Center European Union. 2016 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplements on Markers for Cardiovascular Disease and Diabetes: an Individual Participant Data Meta-analysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551835	Population
587	NCT02349282	Wageningen University Top Institute Food and Nutrition DSM Nutritional Products I. 2016 Jan 11. ClinicalTrials.gov: The Effect of Calcifediol (Hy.D 25 SD/S) and Vitamin D3 on Muscle Strength in a Frail Elderly Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349282	Population
588	NCT02445066	Wake Forest University Health Sciences. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Examine the Effects of Vitamin D Supplementation on Mitochondrial Bioenergetics in Older Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445066	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
589	NCT01410084	Wake Forest University Health Sciences. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Improving Vitamin D Status in Homebound Elders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410084	Population
590	NCT03032328	Wake Forest University Health Sciences. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Deficiency and Dysautonomia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032328	Population
591	NCT00637897	Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Paricalcitol and Chemotherapy in Treating Women With Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637897	Population
592	NCT02435771	Walter Reed National Military Medical Center. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy Of Ergocalciferol In Adults According To BMI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435771	Population
593	NCT03348280	Washington University School of Medicine. 2021 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Immune Mechanisms of Hypertension in Type 2 Diabetics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348280	Population
594	NCT05096195	Western University, Canada. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: PReVEnting FracturEs in Renal Disease - 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096195	Population
595	NCT01548716	Winthrop University Hospital National Kidney Foundation. 2012 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study of 25-hydroxy Vitamin d Levels in Non-itching Hemodialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548716	Population
596	NCT03327766	Woman's Health University Hospital E. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Assesment of Vit D3 Level in Cases of Unexplained Pregnancy Loss in Assiut. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327766	Population
597	NCT04036188	Wright State Physicians. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Triamcinolone With Vitamin D Synergistic Efficacy in Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04036188	Population
598	NCT04355572	Yale University. 2021 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Clinical and Psychological Impact of Vitamin D Replacement in Adolescent Females at Risk for Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355572	Population
599	NCT01050387	Yale University Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Thrasher Research Fund. 2014 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin D Dose and Genotype of the Binding Protein in Infants and Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050387	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
600	NCT00743574	Yale University National Center for Research Resources (NCR). 2021 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Health Benefits of Vitamin D and Calcium in Women With PCOS (Polycystic Ovarian Syndrome). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743574	Population
601	NCT03349879	Yonsei University. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Familial Clustering of Vitamin D Deficiency Via Shared Environment: The Korean National Health And Nutrition Examination Survey 2008-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349879	Population
602	NCT02534064	Yoplait France SAS Eurofins Optimed. 2015 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Effect of Consumption of Yogurt Fortified in Calcium and Vit. D on Circulating Levels of 25OHD in Postmenopausal Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534064	Population
603	NCT02464462	York University Women's Health in Women's Hands Community Health Center. 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: The Role of Vitamin D3 and Calcium Supplementation in Attenuating T2DM Severity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464462	Population
604	NCT04117750	Zagazig University. 2019 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Impact of Vitamin D Supplementation on Cardiometabolic Status and Androgen Profile in Polycystic Ovary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04117750	Population
605	NCT00952562	Zealand University Hospital. 2011 Aug 24. ClinicalTrials.gov: The Influence of Vitamin D on Mineral Metabolism, Blood Pressure and Pulse Wave Analysis in Healthy Individuals. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952562	Population
606	NCT02147327	Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Education Hospital. 2014 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Effects of Cord Blood 25-hydroxy-vitamin D Level on Early Neonatal Morbidities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147327	Population
607	NCT02190396	Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Education Hospital. 2014 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Deficiency and Placental Calcification in Low-risk Obstetric Population - Are They Related?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190396	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
608	2010-019439-37	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2010 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Paricalcitol Capsules in Decreasing Serum Intact Parathyroid Hormone Levels in Pediatric Subjects Ages 10 to 16 years with Moderate to Severe Chronic Kidney Disease.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019439-37	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
609	2014-003806-33	Aegerion Pharmaceuticals Inc.. 2016 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Single-arm, Open-label, International, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Stable Lipid-lowering Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003806-33	Population
610	2017-000268-14	ASIH Stockholm Södra, Långbro Park. 2017 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Vitamin D supplementation to palliative cancer patients - A double blind, randomised controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000268-14	Population
611	2004-002317-37	Aventis Inc.. 2004 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label Study To Determine How Prior Therapy With Alendronate Or Risedronate In Postmenopausal Women With Osteoporosis Influences The Clinical Effectiveness Of Teriparatide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002317-37	Population
612	2015-005303-91	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2016 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial of pharmacokinetics of calcifediol (25OHD3) in women with postmenopausal osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005303-91	Population
613	2013-002648-10	Bruno FS. 2014 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: The Effect Of A Daily And Weekly Administration Of Different Doses Of Calcidiol On 25(OH)D3 Serum Levels And On Mineral And Bone Metabolic Markers In Postmenopausal Female Subjects Over 55 Years Of Age With Inadequate Levels Or Deficit Of 25(OH)D3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002648-10	Population
614	2019-000845-12	Canisius Wilhelmina Ziekenhuis. ClinicalTrialsRegister.eu: The effectiveness of vitamin D suppletion on improving symptoms of fatigue in children between 12 and 18 years old. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000845-12	Population
615	2010-021775-80	Charité - Universitätsmedizin Berlin. 2010 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Explorative Untersuchung zum Einfluss der Vitamin D-vermittelten Modulation der initialen subkutanen Gräserpollen-spezifischen Immuntherapie bei Allergikern mit Gräserpollen-induzierter Rhinokonjunktivitis mit/ohne allergischem Asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021775-80	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
616	2012-003217-33	Charité - Universitätsmedizin Berlin. 2013 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunological response of a single dose of 100,000 I.U. of cholecalciferol (vitamin D3). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003217-33	Population
617	2005-002174-30	Eli Lilly and Company. 2005 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: The Use of Nuclear Scintigraphy to Evaluate the Anabolic Effects of Teriparatide on the Skeleton in Postmenopausal Women in Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002174-30	Population
618	2013-005376-17	Erasmus Medical Center. 2014 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Sandostatin therapy in sarcoidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005376-17	Population
619	2017-004028-31	Faes Farma SA. 2017 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of the administration of different Hydroferol® Soft Gelatine Capsules (calcifediol) and cholecalciferol (Dibase®) regimens on 25(OH)D levels and markers of bone remodelling in postmenopausal women with 25(OH)D deficiency. Influence of clinical and genetic factors in the osteoporotic and non-osteoporotic population. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004028-31	Population
620	2020-001099-14	Faes Farma SA. 2021 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial to evaluate the efficacy and safety of three different weekly dosages of calcifediol versus placebo in subjects with either vitamin D deficiency or insufficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001099-14	Population
621	2021-000316-31	Faes Farma SA. 2021 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of calcifediol soft capsules versus placebo in reducing hospital admissions in patients with a positive diagnostic test for SARS-CoV-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000316-31	Population
622	2019-004474-26	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2020 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Prephase treatment with prednisone +/- Vitamin D supplementation followed by immunochemotherapy in Elderly patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). A randomized, open label, phase III study by Fondazione Italiana Linfomi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004474-26	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
623	2020-001717-20	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba. 2020 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Prevention and treatment with Calcifediol of Coronavirus COVID-19-induced acute respiratory syndrome (SARS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001717-20	Population
624	2013-001326-25	Fundación SENEPRO. 2013 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of paricalcitol in the reduction of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001326-25	Intervention
625	2012-000321-41	Fundacion Hospital Nacional de Paraplejicos para la Investigación y la Integración. 2012 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Preventive Treatment Of Bone Mass Loss With Alendronate And Calcifediol In Patients With Acute Spinal Cord Injury. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000321-41	Population
626	2019-003101-97	Fundacion Jimenez Diaz Health Research Institute. 2020 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An unicentric, open, randomized and crossover clinical trial to evaluate vitamin D supplementation effect of colecalciferol versus calcidiol in mineral metabolism in hemodialysis patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003101-97	Intervention
627	2005-003233-41	Genzyme Europe BV. 2005 Okt 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, dose titration study of sevelamer carbonate tablets dosed three times a day in hyperphosphatemic chronic kidney disease patients not on dialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003233-41	Population
628	2006-001643-63	Gerencia de Atención Primaria. 2006 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: PREVENCIÓN DE CAÍDAS EN ANCIANOS MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D. ESTUDIO DE INTERVENCIÓN. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001643-63	Population
629	2016-005207-30	Hospital Son ESPA. 2017 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial for the Administration of Preoperative Vitamin D as Prevention in Transitory Hypocalcemia in Postoperative of Total Thyroidectomy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005207-30	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
630	2007-005808-41	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2008 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric study to assess the clinical and analytical response to calcifediol in symptomatic carriers of dysferlin myopathy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005808-41	Population
631	2009-017825-21	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2012 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, randomised, double-blind study to evaluate the efficacy of treatment with melatonin in adult patients with severe sepsis or septic shock. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017825-21	Population
632	2014-004512-11	Instituto de Investigacion Sanitaria FJD. 2015 Aug 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of vitamin D on ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction: Test VITDAMI (Vitamin D in Acute Myocardial Infarction). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004512-11	Population
633	2020-001960-28	Investigation Institute. 2020 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of vitamin D treatment in patients diagnosed with pneumonia who require hospital admission and have vitamin D deficiency and a positive diagnosis for SARS-Cov-2 (COVID-19). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001960-28	Population
634	2013-000971-34	Jørgen Agnholt. 2013 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Mucosal immune regulation by high dose vitamin D treatment in Crohn's disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000971-34	Population
635	2010-023510-32	LABORATOIRES SMB SA. 2010 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomised, double-blinded, placebo-controlled, parallel study to estimate the influence of vitamin D (D-CURE®) supplementation on the 25-hydroxyvitamin D serum concentration in patients aged over 50 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023510-32	Population
636	2012-004917-14	LABORATOIRES SMB SA. 2012 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomised, double-blinded, parallel study to estimate the dose-response of vitamin D (D-CURE®) supplementation on the 25-hydroxyvitamin D serum concentration in patients with vitamin D deficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004917-14	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
637	2014-003779-48	LABORATOIRES SMB SA. 2014 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomised, cross-over study to estimate the influence of food on the 25-hydroxyvitamin D3 serum level after vitamin D3 (D-CURE®) supplementation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003779-48	Intervention
638	2016-003755-29	LABORATOIRES SMB SA. 2016 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomised, parallel study to compare a monthly administration of vitamin D3 (D-CURE®) to a daily administration of vitamin D3 (VISTA-D3®). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003755-29	Intervention
639	2017-001778-40	Leonor CL. 2017 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective Randomized Trial Comparing the Effect of 2 vitamin D supplementation regimens in elderly people after hip fracture surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001778-40	Population
640	2010-024023-25	Lorenzo Victor P. 2011 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, parallel groups, phase III, clinical trial to assess the antiproteinuric effects of the vitamin D derivatives in patients with chronic kidney disease and vitamin D insufficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024023-25	Population
641	2013-003478-29	Maria Nabal Vicuña (Paliative Care Supportive Team-Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida). 2014 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect on quality of life of Vitamin D administration for advanced cancer treatment. A randomized controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003478-29	Population
642	2017-005110-58	Medical Centre. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	Population
643	2012-001449-42	Medizinische Universität Graz, Kl. Abt. f. Endokrinologie u. Stoffwechsel & Kl. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie 2014 Okt 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate vitamin D supplementation on serum 25 hydroxy- vitamin D level in cirrhotic patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001449-42	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
644	2013-003546-16	Medizinische Universität Wien, Klin. Abt. für Endokrinologie & Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III. 2014 Mrz 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The Link between Obesity And Vitamin D in bariatric patients with omega-loop bypass surgery: a randomized controlled, double-blinded clinical supplementation trial - LOAD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003546-16	Population
645	2009-012926-35	Merck & Co I. 2009 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of MK-5442 in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012926-35	Population
646	2009-014729-18	Merck & Co., Inc. 2009 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Range-Finding Study to Evaluate the Effects of MK-5442 on Bone Mineral Density (BMD) in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women Previously Treated with an Oral Bisphosphonate. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014729-18	Population
647	2005-002113-21	Merck & Co.Inc.. 2005 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter 16 Week Study to Assess the Effect of Vitamin D3 8400 IU Once Weekly on Body Sway and Neuromuscular Function in Men and Women Over 70 Years old. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002113-21	Population
648	2005-001511-22	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Corp., 2005 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A 5-Year Open Label Extension to: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Odanacatib (MK-0822) in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001511-22	Population
649	2015-005760-42	Mereo B. 2016 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIb multicentre, double-blind, dose-ranging, randomised, placebo-controlled study evaluating safety and efficacy of BGS649 in male obese subjects with hypogonadotropic hypogonadism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005760-42	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
650	2020-002312-43	Miguel Cervero Jiménez, servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Severo Ochoa. 2020 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical trial, PHASE III, randomized, open-label, to evaluate the efficacy of administering high-dose cholecalciferol orally alongside standard therapy in patients with COVID-19 pneumonia (COVID-19 HUSO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002312-43	Population
651	2013-003855-38	Miguel Giovanni UR. 2014 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Benefits of paricalcitol (Selective vitamin D receptor activator indicated for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism) on anaemia of inflammation in dialysis patients receiv.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003855-38	Population
652	2016-002606-39	Nemocnice NH. 2016 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Resurgence in sternotomy fortified by vitamin D supplementation in cardiac surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002606-39	Population
653	2008-005063-34	NPS Pharmaceuticals I. 2009 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Investigate the Use of NPSP 558, a Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] for the Treatment of Adults with Hypoparathyroidism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005063-34	Population
654	2006-000359-16	Ove Bäck, Dept Dermatology, University Hospital, Lund, Sweden. 2007 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Vitamin D and atopic allergy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000359-16	Population
655	2017-004220-30	Radius Health I. 2018 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double blind, Placebo controlled, Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abaloparatide SC for the Treatment of Men with Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004220-30	Population
656	2019-004807-11	Radius Health Inc.. 2020 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Non-Inferiority, Phase 3, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abaloparatide-sMTS for the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004807-11	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
657	2011-002586-38	Renapharma AB. 2011 Okt 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-week clinical double-blind, randomised study of cholecalciferol versus placebo in patients with chronic kidney disease stage 3-4 (CHICK). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002586-38	Intervention
658	2007-001324-13	Research and Innovation Services, University of Dundee. 2007 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Does Vitamin D improve markers of vascular health in stroke patients?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001324-13	Population
659	2008-002681-63	Research and Innovation Services, University of Dundee. 2008 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: DOES VITAMIN D REDUCE BLOOD PRESSURE AND LV MASS IN RESISTANT HYPERTENSIVE PATIENTS WITH VITAMIN D INSUFFICIENCY?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002681-63	Population
660	2018-001488-21	Sergio A. 2018 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of vitamin D supplementation on the ventricular deformation rate (strain rate) in patients with heart failure with preserved or moderately reduced ejection fraction. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001488-21	Population
661	2017-000284-32	Shire Human Genetic Therapies, Inc. 2018 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive Study to Evaluate Symptom Improvement and Metabolic Control Among Adult Subjects With Symptomatic Hypoparathyroidism Treated With Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000284-32	Population
662	2013-001948-60	Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam. 2013 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of high and low dose vitamin D on postprandial leukocyte activation, oxidative stress and vascular function in healthy overweight and obese females. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001948-60	Population
663	2011-004984-55	Societa' Italiana di Nefrologia. 2012 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Controlled randomised interventional trial on the use of 25-OH D vitamin in haemodialysis patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004984-55	Intervention
664	2006-006692-20	St. Vincent Hospital, Medical Department II. 2007 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: The TOMIBA study Treatment of Osteoporotic Men With Intravenous Ibandronate An open-label, single-center, prospective Phase III study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006692-20	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
665	2010-019000-22	Sunovion Pharmaceuticals Inc.. 2010 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Long-Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019000-22	Population
666	2018-001983-49	Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2019 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children from 1 to 4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001983-49	Population
667	2019-004677-12	Universita' Degli Studi di Modena e Reggio Emilia - Dipartimento di Scienze Biomediche M. 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacodynamics and safety of human recombinant luteinising hormone in hypogonadotropic hypogonadal men. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004677-12	Population
668	2013-003514-40	University Hospital of North Norway. 2013 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors in subjects with low serum 25-hydroxyvitamin D levels. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003514-40	Population
669	2014-002363-15	University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2015 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: EVITA Trial: Effect of Vitamin D as add-on Therapy for vitamin D insufficient patients with severe Asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002363-15	Population
670	2008-004534-24	University of Dundee. 2008 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Can high-dose vitamin D supplementation reduce blood pressure and markers of cardiovascular risk in older people with isolated systolic hypertension? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004534-24	Population
671	2010-024213-31	University of Leicester. 2012 Sep 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Can Vitamin D Replacement Reduce Insulin resistance In South Asians with Vitamin D Deficiency? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024213-31	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
672	2010-022454-17	University of Liège- Dpt de Médecine Générale. 2010 Sep 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, placebo controlled, randomized, comparative, mono-centre trial to assess the impact of a monthly administration of 50.000 IU of Vitamin D during 6 months on Vitamin D level in healthy young adult volunteers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022454-17	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
673	EUCTR2015-005303-91-IT	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Clinical Trial of pharmacokinetics of calcifediol (25OHD3) in women with postmenopausal osteoporosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005303-91-IT	Population
674	NCT03401541	Boston University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 25-Hydroxyvitamin D Pharmacokinetic Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401541	Studientyp
675	NCT02395081	Brigham and Women's Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Trial of Vitamin D Supplements to Raise Calcidiol Levels of Pregnant Women in Mongolia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395081	Population
676	EUCTR2013-002648-10-IT	Bruno Farmaceutici S.p.a.. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: THE EFFECT OF A DAILY AND WEEKLY ADMINISTRATION OF CALCIDIOL IN POSTMENOPAUSAL FEMALE SUBJECTS OVER 55 YEARS OF AGE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002648-10-IT	Population
677	NCT02802449	Charles Drew University of Medicine and Science. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: To Study the Nutri-Genomic Response of Vit-D Supplementation in African-Americans. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802449	Population
678	ISRCTN68832164	Charles University. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Immune response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune disorders on various types of immunosuppressive treatments. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68832164	Population
679	NCT02962102	David Leaf. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Activated Vitamin D for the Prevention and Treatment of Acute Kidney Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962102	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
680	ChiCTR1900024171	Department of Endocrinology HGH. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Correlation between proinsulin/insulin, 25-hydroxyvitamin D3, waist circumference and blood glucose metabolism in non-diabetic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024171	Population
681	CTRI/2013/08/003927	Dr Sudhindra Mohan Bhattacharya. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: To study the effect of pituitary suppression with gonadotrophin releasing hormone analogue on serum vitamin D3 level. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/08/003927	Population
682	NCT01868945	DSM Nutritional Products I. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Dose Finding Study in Physically Frail Elderly to Measure 25(OH) Vitamin D Levels After Supplementation With Hy.D Calcifediol 25 SD/S and Vitamin D3. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868945	Population
683	NCT02333682	DSM Nutritional Products I. 2016 Apr 25. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Calcifediol and Cholecalciferol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333682	Population
684	NCT02527668	DSM Nutritional Products I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: To Test the Effect of Calcifediol Hy.D Supplementation on Muscle Function and Bone Quality in Younger Postmenopausal Women With Osteopenia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527668	Population
685	RBR-94dhdy	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Association of a Phosphorus Counting Table with Sevelamer for control of blood level of phosphorus in hemodialysis patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-94dhdy	Population
686	EUCTR2020-001099-14-SK	Faes Farma S.A. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Study to investigate the efficacy and safety of 3 different weekly dosages of calcifediol (versus placebo) in patients suffering from Vitamin D deficiency or insufficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001099-14-SK	Population
687	NCT04735926	Faes Farma S.A. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Calcifediol vs Placebo in Subjects With Vitamin D Deficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04735926	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
688	EUCTR2020-001099-14-CZ	Faes Farma S.A. 2021 Mrz 17. WHO ICTRP: Study to investigate the efficacy and safety of 3 different weekly dosages of calcifediol (versus placebo) in patients suffering from Vitamin D deficiency or insufficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001099-14-CZ	Population
689	EUCTR2017-004028-31-IT	Faes Farma S.A. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Effect of the administration of different Hidroferol Soft Gelatine Capsules (calcifediol) and cholecalciferol (Dibase Γ) regimens on vitamin D levels and markers of bone remodelling in postmenopausal women with vitamin D deficiency. Influence of clinical and genetic factors in the population with or without osteoporosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004028-31-IT	Population
690	EUCTR2020-001099-14-FR	Faes Farma S.A. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Study to investigate the efficacy and safety of 3 different weekly dosages of calcifediol (versus placebo) in patients suffering from Vitamin D deficiency or insufficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001099-14-FR	Population
691	EUCTR2021-000316-31-ES	Faes Farma S.A. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate if treatment with calcifediol (vitamin D analog) reduces the number of hospital admissions in patients with COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000316-31-ES	Population
692	EUCTR2019-004474-26-IT	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Prephase treatment with prednisone +/- Vitamin D supplementation followed by immunochemotherapy in Elderly patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004474-26-IT	Population
693	EUCTR2020-001717-20-ES	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: Prevention and treatment with Calcifediol of respiratory problems caused by COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001717-20-ES	Population
694	NCT01939977	Fundación Senefro. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Paricalcitol in the Reduction of Secondary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939977	Intervention
695	EUCTR2013-001326-25-ES	Fundación SENEFRRO. 2015 Okt 12. WHO ICTRP: Efficacy and safety of paricalcitol in the reduction of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001326-25-ES	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
696	EUCTR2012-000321-41-ES	Fundacion Hospital Nacional de Paraplejicos para la Investigación y la Integración. 2012 Mai 23. WHO ICTRP: Preventive treatment with alendronate for osteoporosis in people with spinal cord injuries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000321-41-ES	Population
697	EUCTR2019-003101-97-ES	Fundacion Jimenez Diaz Health Research Institute. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Cholecalciferol vs calcifediol effect on mineral bone metabolism of hemodialysis patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003101-97-ES	Intervention
698	EUCTR2016-005207-30-ES	HOSPITAL SON ESPASES. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Clinical trial for the administration of vitamin d as prevention in transitory hypocalcemia in postoperatory of total thyroidectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005207-30-ES	Population
699	NCT01442272	Hospital Universitario de Canarias. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Value Antiproteinuric Effects From Vitamin D Derivatives in Patient With Chronic Kidney Illness and the Lack of Vitamin D. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01442272	Population
700	CTRI/2018/11/016406	Indian Council of Medical Research. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Role of Vitamin-D supplementation in preventing premature birth. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016406	Population
701	EUCTR2007-005808-41-ES	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Estudio multicéntrico para comprobar la respuesta clínico-analítica de pacientes portadores sintomáticos de Disferlinopatía al tratamiento con Calcifediol Multicentric study to assess the clinical and analytical response to calcifediol in symptomatic carriers of dysferlin myopathy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005808-41-ES	Population
702	NCT02548364	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Effect of Vitamin D on Ventricular Remodeling in Patients With Acute Myocardial Infarction (VITDAMI). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02548364	Population
703	EUCTR2014-004512-11-ES	INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA FJD. 2015 Aug 24. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate the efficacy of vitamin D on ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004512-11-ES	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
704	EUCTR2020-001960-28-ES	Investigation Institute. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Efficacy of vitamin D treatment in patients diagnosed with pneumonia who require hospital admission and have vitamin D deficiency and a positive diagnosis for SARS-Cov-2 (COVID-19). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001960-28-ES	Population
705	NCT03403933	Istituto Ortopedico Galeazzi. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of the Effect of Calcifediol Supplementation on Cardiopathic Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery (Vitamina D). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403933	Population
706	IRCT20200313046756N1	Kerman University of Medical Sciences. 2020 Apr 21. WHO ICTRP: Vitamin D, Probiotics and Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200313046756N1	Population
707	NCT03213886	Leonor Cuadra Llopart. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: The Effect of Supplementation of Vitamin D Deficiency in Older People With Acute Hip Fracture:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213886	Population
708	EUCTR2010-024023-25-ES	Lorenzo Victor, PhD. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Ensayo Clínico, Abierto, de Grupos Paralelos, Fase Iii, Para Valorar el Efecto Antiproteinúrico de Los Derivados de la Vitamina D en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica e Insuficiencia de Vitamina D. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024023-25-ES	Population
709	NCT04366908	Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Prevention and Treatment With Calcifediol of COVID-19 Induced Acute Respiratory Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04366908	Population
710	ACTRN12609000203257	Michael James. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Dose-Finding Study of the Relationship between Oral Vitamin D3 and Serum 25-Hydroxy Vitamin D3 Concentration. Protocol: ODS25. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000203257	Population
711	NCT02805907	MurciaSalud. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy of Calcifediol Supplementation in Asthma Control in Asthmatic Patients With Vitamin D Deficiency (ACViD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805907	Population
712	TCTR20210716003	N/A. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Feeding difficulty and its consequence in Thai children with cows milk protein allergy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20210716003	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
713	NCT01219855	OPKO Health, Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Safety/Efficacy Study of CTAP101 in Chronic Kidney Disease Subjects With Secondary Hyperparathyroidism (SHPT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01219855	Vergleichstherapie
714	NCT02274623	OPKO Health, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of CTAP101 Capsules on Ca/iPTH in Advanced Breast/Prostate Cancer Patients Treated With Denosumab/Zoledronic Acid. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02274623	Population
715	NCT03660800	OPKO Health, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Safety Study of CTAP101 Capsules in Japanese and Non-Japanese Healthy Subjects and Non-Japanese Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660800	Population
716	NCT03602261	OPKO Health, Inc.. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Safety, Efficacy, PK and PD of CTAP101 (Calcifediol) ER Capsules for SHPT in HD Patients VDI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602261	Intervention
717	NCT03588884	OPKO Health, Inc.. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Repeated-dose Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic of CTAP101, Immediate-release Calcifediol, High-dose Cholecalciferol, and Paricalcitol Plus Low-dose Cholecalciferol in Patients With Secondary Hyperparathyroidism, Chronic Kidney Disease 3-4 and Vitamin D Insufficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03588884	Intervention
718	NCT04551911	OPKO Health, Inc.. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Rayaldee for Treating Mild to Moderate COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551911	Population
719	NCT00888069	OPKO IP Holdings II I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Safety Pilot Study of Single-Dose Oral and Intravenous CTAP101 in Stage 3 and 4 Chronic Kidney Disease Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888069	Intervention
720	NCT02282813	OPKO Ireland Global Holdings Ltd.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Extension Study of CTAP101-CL-3001 or CTAP101-CL-3002. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282813	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
721	EUCTR2006-000359-16-SE	Ove Bäck, Dept Dermatology, University Hospital, Lund, Sweden. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Vitamin D and atopic allergy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000359-16-SE	Population
722	ACTRN12611001260910	Richard Singer. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Cholecalciferol Supplementation in Kidney Failure Study: Effect on Quality of Life and Muscle Strength. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001260910	Population
723	NCT02136407	Sahlgrenska University Hospital, Sweden. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Seasonal Variations in Serum 25-hydroxy Vitamin-D Levels in a Swedish Cohort. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136407	Population
724	CTRI/2012/06/002752	Scdas Memorial Medical And Research Center. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Effects of tibolone on blood calcium and vitamin D3 levels after menopause. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/06/002752	Population
725	CTRI/2021/08/035709	SEHEAC New Delhi. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Effect of Vitamin D supplementation on immune response following COVID vaccine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035709	Population
726	EUCTR2018-001488-21-ES	Sergio Aleman. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Effect of vitamin D on the ventricular function in patients with heart failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001488-21-ES	Population
727	EUCTR2011-004984-55-IT	Societa' Italiana Di Nefrologia. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical trial on the use of d vitamin in haemodialysis patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004984-55-IT	Intervention
728	ChiCTR-ROC-17010468	Teda International Cardiovascular Hospital. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Decreased bone mineral density at the femoral neck and total hip positively correlate with 25-hydroxyvitamin D3 in Chinese patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ROC-17010468	Population
729	IRCT20140413017254N6	Tehran University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Comparison the effects of different amounts of vitamin D supplementation on calcidiol, Anthropocentric status and body composition in lactation women with body mass index 25 and higher and their infants growth and frequency of visiting a doctor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140413017254N6	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
730	IRCT20200401046909N2	Tehran University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Evaluation of the efficacy of oral 25-hydroxyvitamin D3 on COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200401046909N2	Population
731	IRCT20200401046909N1	Tehran University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Evaluation of the efficacy of oral 25-hydroxyvitamin D3 on COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200401046909N1	Population
732	NCT04386850	Tehran University of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Oral 25-hydroxyvitamin D3 and COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04386850	Population
733	ACTRN12610000462088	The Royal Children's Hospital. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Nutriceuticals in Duchenne muscular dystrophy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000462088	Population
734	NCT01041365	University of Alabama at Birmingham. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Vitamin D, Insulin Sensitivity, and Vascular Associations in Adolescents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01041365	Population
735	NCT02011828	University of Utah. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: Ergocalciferol Therapy in Calcidiol Deficient, Hemodialysis Patients on Therapeutic Doses of Paricalcitol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02011828	Population
736	NCT03576716	University of Washington. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clearance of 25-hydroxyvitamin D3 During Vitamin D3 Supplementation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576716	Population
737	NCT01017354	University of Zurich. 2015 Aug 31. WHO ICTRP: Zurich Disability Prevention Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017354	Population
738	IRCT201305281859N7	Vice chancellor for research ,Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Relationship between serum level of vitamin-D3 and Expanded Disability Status Scale (EDSS) changes before and 8 weeks after methylprednisolone pulse therapy in multiple sclerosis (MS) patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305281859N7	Population
739	IRCT201503163320N10	Vice Chancellor for research of Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201503163320N10	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
740	NCT02349282	Wageningen University. 2016 Jan 18. WHO ICTRP: The Effect of Calcifediol (Hy.D 25 SD/S) and Vitamin D3 on Muscle Strength in a Frail Elderly Population. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349282	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-159 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-159 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTAP101-CL-3001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Wirksamkeit von CTAP101* für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und CKD der Stadien 3 und 4 sowie Vitamin D-Mangel anhand der Reduktion des iPTH-Spiegels im Plasma von $\geq 30\%$ gegenüber Baseline Bewertung der Sicherheit von CTAP101 <p>Die verwendete Studienmedikation mit der Bezeichnung CTAP101 entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studiendesign: zwei-armig, parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1)</p> <p>Verblindung: doppelt verblindet</p> <p>Studienhorizont: Behandlungszeitraum von 183 Tagen</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der Änderungen des Protokolls von Version 3 (13.07.2012) zu Version 4 (29.10.2012)</p> <p><u>Abschnitt Synopsis und Investigational Plan</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterabschnitt <i>Duration of Treatment</i> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Studiendauer: 36 Wochen Unterabschnitt <i>Study Duration and Dates</i> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Studiendauer: 36 Wochen <p><u>Abschnitt Study Population Selection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterabschnitt <i>Inclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 3: Albuminausscheidung im Urin $\leq 3.000 \mu\text{g}/\text{mg}$ (3 mg/mg) Cr Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 6: Studienteilnehmer, die mehr als 1.600 IU einer Vitamin D-Therapie (Ergocalciferiol oder Cholecalciferiol) erhielten, mussten einwilligen und fähig sein, diese zu beenden oder für zwei Monate vor Randomisierung zu reduzieren sowie zustimmen,

		<p>diese Dosierung während der Studie beizubehalten und sich einem 28-tägigem <i>Wash-out</i> vor Visite 2 zu unterziehen</p> <p><u>Abschnitt <i>Study Population Selection</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Exclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Ausschlusskriteriums Nr. 2: Einnahme pharmakologischer Dosen von Ergocalciferol oder Cholecalcifediol ($\geq 50,000$ IU/1250 μg pro Monat) innerhalb von zwei Monaten vor Randomisierung und während der Studie <p><u>Abschnitt <i>Study Activities</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Visit 1</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung Zeitraum Visite 1: Tag -63 bis -7 • Unterabschnitt <i>Visit 2</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung Zeitraum Visite 2: Tag -56 bis -7 • Unterabschnitt <i>Visit 3</i> <ul style="list-style-type: none"> - keine Randomisierung zu Visite 3, sondern zu Visite 4 <p><u>Abschnitt <i>Planned Statistical Methods</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Subject Disposition and Withdrawal</i> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsgeschichte wird mit eCRF zu Visite 1 (Tag -63 bis -7) zusammengestellt <p><u>Abschnitt <i>Planned Statistical Methods</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Prior and Concomitant Medications</i> <ul style="list-style-type: none"> - Vortherapie ist definiert als jegliche anhaltende oder neue Medikation, die innerhalb von 28 Tagen vor Visite 1 eingenommen und danach abgesetzt wurde <p>Zusammenfassung der Änderungen des Protokolls von Version 4 (12.10.2012) zu Version 5 (15.04.2013)</p> <p><u>Multiple Abschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Sponsors: OPKO IP Holdings II, Inc oder Sponsor <p><u>Abschnitt <i>Introduction</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Previous Clinical Experience</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Wertes für die prozentuale Veränderung von Baseline in iPTH-Spiegel im Plasma: $-20,2 \pm 20,8$ <p><u>Abschnitt <i>Synopsis</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Study Design</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der Studienzentren: 40 • Unterabschnitt <i>Primary Safety Endpoints</i> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit und Verträglichkeit werden erfasst mittels UE, körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, klinische Labortests (Hämatologie, Harnchemie und Urinanalyse) und 12-Kanal EKG <p><u>Abschnitt <i>Investigational Plan</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Overall Study Design and Plan</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der Studienzentren: 40 <p><u>Abschnitt <i>Study Population Selection</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Inclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 6: Studienteilnehmer, die eine Vitamin D-Therapie (Ergocalcifediol oder Cholecalcifediol) erhalten, müssen ≤ 1600 IU/Tag oder < 1600 IU/Dosis einnehmen und zustimmen diese Dosierung während der Studie beizubehalten • Unterabschnitt <i>Exclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Ausschlusskriterium Nr. 1: Vorherige Nierentransplantation oder Parathyreoidektomie aufgrund von sHPT
--	--	--

		<p>- Änderung des Ausschlusskriterium Nr. 2: Einnahme pharmakologischer Dosen von Ergocalciferol und Cholecalciferol (wöchentliches Äquivalent > 12.000 IU oder 300 µg) innerhalb von acht Wochen vor Randomisierung und während der Studie</p> <p><u>Abschnitt <i>Study Treatments</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Prior and Concomitant Medications</i> <ul style="list-style-type: none"> - Studienteilnehmer, die Ergocalciferol oder Cholecalciferol erhalten, müssen ≤ 1.600 IU/Tag oder < 1.600 IU/Dosis einnehmen und die gleiche Dosierung während der Studie beibehalten - Studienteilnehmer, die eine Vortherapie mit pharmakologischen Dosen (wöchentliches Äquivalent > 12.000 IU oder 300 µg) von Ergocalciferol oder Cholecalciferol erhalten, müssen einwilligen, diese zu beenden oder für mindestens acht Wochen vor Studieneintritt zu reduzieren - Dies schließt Dosierungen von > 1.600 IU von Ergocalciferol oder Cholecalciferol, Vitamin D Analoga (z. B. Rocatrol[®], Zemplar[®], Hectorol[®], Calcitriol), Kalzimetika (Sensipar[®]), Teriparatid (Forteo[®]), Calcitonin und andere Arzneimittel, die den Kalzium Metabolismus beeinflussen, ein - Abschnitt 5.6.1 <i>Phosphat Binder and Elemental Calcium Therapy</i> ergänzt <p>Zusammenfassung der Änderungen des Protokolls von Version 5 (15.04.2013) zu Version 6 (23.10.2013)</p> <p><u>Abschnitt <i>Synopsis</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Study Design</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der geplanten Teilnehmerzahl für das Screening: 550 • Unterabschnitt <i>Duration of Treatment</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Studiendauer: 22 Monate • Unterabschnitt <i>Study Population</i> <ul style="list-style-type: none"> - Stadium 3 (eGFR ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73 m²) oder CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml und < 30 ml/min/1,73 m²) <p><u>Abschnitt <i>Investigational Plan</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Overall Study Design and Plan</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der geplanten Teilnehmerzahl für das Screening: 550 • Unterabschnitt <i>Duration of Treatment</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Studiendauer: 22 Monate <p><u>Abschnitt <i>Study Treatments</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Method of Assigning Subjects to Treatment Groups</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der geplanten Teilnehmerzahl für das Screening: 550 - Studienteilnehmer werden verblindet randomisiert und stratifiziert nach CKD-Stadium mittels eGFR Ergebnisse des Zentrallabors (ca. 105 Studienteilnehmer pro Stadium) • Unterabschnitt <i>Prior and Concomitant Medications</i> <ul style="list-style-type: none"> - Studienteilnehmer, die eine Vortherapie mit pharmakologischen Dosen (wöchentliches Äquivalent > 12.000 IU oder 300 µg) von Ergocalciferol oder Cholecalciferol erhalten, müssen einwilligen diese vor Randomisierung zu beenden und eine Visite 28 Tage nach Beendigung oder Reduzierung der Dosis durchführen, Studienteilnehmer, die
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>andere Vitamin D Analoga und/oder Knochenmetabolismus-Therapie einnehmen, müssen fähig sein und einwilligen diese Therapie für 28 Tage vor Visite 2 und während der Studien zu unterbrechen, Dies schließt Dosierungen von Vitamin D Analoga (z. B. Rocatrol[®], Zemplar[®], Hectorol[®], Calcitrol), Kalzिमimetika (Sensipar[®]), Teriparatid (Forteo[®]), Calcitonin und andere Arzneimittel, die den Kalzium Metabolismus beeinflussen, ein,</p> <p><u>Abschnitt Study Population Selection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Inclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums Nr: 2: Stadium 3 (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m²) oder CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² und < 30 ml/min/1,73 m²) bestätigt durch Krankheitsgeschichte und eGFR Ergebnisse des Zentrallabors • Unterabschnitt <i>Study Population</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung in eGFR ≥ 15 und < 60 ml/min/1,73 m² <p><u>Abschnitt Study Activities</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Unterabschnitt Visit 4</u> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung der Studienteilnehmer stratifiziert nach CKD-Stadium anhand der eGFR-Ergebnisse des Zentrallabors
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. CKD-Stadium 3 (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m²) oder CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² und < 30 ml/min/1,73 m²), bestätigt durch Krankengeschichte bzw. Laborergebnisse (eGFR); guter gesundheitlicher Allgemeinzustand und keine anderen Erkrankungen oder physische Konditionen, die möglichen Einfluss auf die Beurteilung der Sicherheit haben oder die sich nach Ermessen des Prüfarztes störend auf die Studienteilnahme auswirken könnten 3. Albuminausscheidung im Urin ≤ 3000 μg/mg (3 mg/mg) Cr 4. Bei Visite 1 (oder Visite 2, für Studienteilnehmer, die ein Wash-out benötigten) und Visite 3 <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel ≥ 85 pg/ml und < 500 pg/ml im Plasma - Kalzium-Spiegel $\geq 8,4$ mg/dl und $< 9,8$ mg/dl im Serum - Phosphat-Spiegel $\geq 2,0$ mg/dl und $< 5,0$ mg/dl im Serum - 25(OH)D-Spiegel ≥ 10 ng/ml und < 30 ng/ml im Serum 5. Bei Einnahme von mehr als 1000 mg/Tag an elementarem Kalzium mussten die Studienteilnehmer bereit und fähig sein, die Kalzium-Einnahme zu beenden oder zu reduzieren und/oder eine nicht-kalziumbasierte Therapie für die Dauer der Studie einzunehmen und ein 14-tägiges <i>Wash-out</i> vor Visite 2 durchzuführen

		<p>6. Studienteilnehmer, die eine Vitamin D-Therapie (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) erhielten, mussten eine Dosis von ≤ 1600 IU/Tag oder ≤ 1600 IU/Dosis einnehmen und zustimmen, diese Dosis während der gesamten Studie beizubehalten</p> <p>7. Studienteilnehmer, die andere Knochenmetabolismus-Therapien (Ausnahme Bisphosphonate) einnahmen, die möglicherweise Studienendpunkte beeinflussen, mussten bereit und fähig sein, die Einnahme dieser Medikamente für die Dauer der Studie zu beenden und durften einen 28-tägigen <i>Wash-out</i> vor Visite 2 durchführen</p> <p>8. Bereitschaft und Fähigkeit die Studienanweisungen zu befolgen und Verpflichtung für die Teilnahme an allen klinischen Visiten für die Dauer der Studie</p> <p>9. Stabile Nierenfunktion nach medizinischem Ermessen des Prüfarztes und keine Planung einer Dialyse oder Nierentransplantation während des sechs monatigen Screenings</p> <p>10. Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein oder stillen und mussten einen negativen Schwangerschaftstest zu Visite 1 vorweisen</p> <p>11. Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter und männliche Studienteilnehmer mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten der Anwendung einer effektiven Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie zustimmen (z. B. Implantate, Injektionen, kombinierte orale Verhütungsmittel, Intrauterinpeessar, sexuelle Abstinenz, Vasektomie und vasektomierte Partner)</p> <p>12. Fähigkeit die Einverständniserklärung (ICF) zu lesen und zu verstehen; Studienteilnehmer oder deren gesetzlicher Vertreter mussten die ICF unterzeichnen</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Nierentransplantation oder Parathyreoidektomie aufgrund von sHPT 2. Einnahme pharmakologischer Dosen von Ergocalciferol und Cholecalciferol (wöchentliches Äquivalent $> 12,000$ IU oder $300 \mu\text{g}$) innerhalb von acht Wochen vor Randomisierung und während der Studie 3. Kalzium/Kreatinin-Ratio im Urin $> 0,2$ (> 200 mg/g Cr) 4. Therapie mit Bisphosphonaten innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss und während der Studie 5. Bekannte vorherige oder begleitende schwere Erkrankung wie Krebs, HIV, schwerwiegende gastrointestinale Erkrankung, Lebererkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse oder Hepatitis, die sich nach Ermessen des Prüfarztes möglicherweise verschlechtern oder die Teilnahme an der Studie behindern würde 6. Krankheitsgeschichte von neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich psychotischer Störungen oder Demenz, oder andere Gründe, die nach Ermessen des Prüfarztes das Einhalten der Behandlung oder der Nachsorgetermine unwahrscheinlich machen
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Bekannte oder erwartete Hypersensitivität gegenüber den Bestandteilen des Prüfpräparates</p> <p>8. Derzeitige oder frühere Teilnahme in einer Interventions-/Untersuchungsstudie innerhalb von 30 Tagen vor Screening</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation Sponsor: OPKO IP Holdings II, Inc.</p> <p>Studiendurchführung 44 Studienzentren in den USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc,	<p>Tag 1 bis Tag 85 nach Randomisierung <u>CTAP101</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • orale Einnahme einer Kapsel mit 30 µg CTAP101 einmal täglich vor dem Schlafengehen <p><u>Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • orale Einnahme einer Kapsel mit Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen <p>Tag 85 bis Tag 183 nach Randomisierung <u>CTAP101 bzw. Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung auf zwei Kapseln mit 30 µg CTAP101 (Gesamtdosis: 60 µg) oder zwei Kapseln Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen bei Erfüllung folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel > 70 pg/ml im Plasma und - 25(OH)D-Spiegel ≤ 65 ng/ml im Serum und - Kalzium-Spiegel < 9,8 mg/dl im Serum <p>Falls die genannten Kriterien nicht zutrafen, wurde die orale Einnahme einer Kapsel mit 30 µg CTAP101 sowie einer Kapsel Placebo bzw. mit einer Kapsel Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen fortgeführt</p> <p>Eine Dosisreduzierung erfolgte, wenn während der Behandlungsperiode an zwei aufeinanderfolgenden Visiten eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel < 30 pg/ml im Plasma - Kalzium-Spiegel > 10,3 mg/dl im Serum - Phosphat-Spiegel > 5,5 mg/dl im Serum (therapieassoziiert) - 25(OH)D-Spiegel > 100 ng/ml im Serum <p>Für Studienteilnehmer, die 60 µg CTAP101 täglich einnahmen, wurde die Dosis auf 30 µg CTAP101 täglich reduziert. Für Studienteilnehmer, die 30 µg CTAP101 oder Placebo täglich einnahmen, wurde die Dosis auf dreimal pro Woche, nicht öfter als jeden zweiten Tag, 30 µg CTAP101 oder Placebo angepasst. Für Studienteilnehmer, die 30 µg CTAP101 oder Placebo dreimal pro Woche einnahmen, wurde die Studienmedikation ausgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p>Primärer Endpunkt - Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten (n, %) mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma zu EAP (ITT-Population)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt - Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, Laborparameter (klinische Chemie, Hämatologie, Urinchemie und Urinanalyse), Physische Untersuchungen, Vitalzeichen und 12-Kanal EKG <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten (n, %) mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma zu EAP (PP-Population) • Anteil Patienten (n, %) mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml zu EAP • Pharmakokinetik von Serum Calcifediol relativ zu Gewicht, Alter, Geschlecht, Abstammung, CKD-Stadium, Schweregrad des sHPT, eGFR und 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline • Anteil Patienten (n, %) mit einer Hyperkalzurie (> 200 mg Kalzium/g Cr) • Anteil Patienten (n, %) mit einer Hyperkalzämie (an zwei aufeinanderfolgenden Visiten Kalzium-Spiegel $> 10,3$ mg/dl im Serum) • Anteil Patienten (n, %) mit einer Hyperphosphatämie (an zwei aufeinanderfolgenden Visiten Phosphat-Spiegel $> 5,5$ mg/dl im Serum) • Kategorieller Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit relativ zu Gewicht, Alter, Geschlecht, Abstammung, CKD-Stadium, Schweregrad des sHPT, Einnahme von Vitamin D-Supplementen, Einnahme von Kalziums-Supplementen, 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline und eGFR <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute und relative Veränderung des 25(OH)D-Spiegels, Calcifediol-Spiegels, iPTH-Spiegels, Kalzium-Spiegels und Phosphat-Spiegels • Anteil Patienten (n, %) mit aufeinanderfolgender Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 % • Anteil Patienten (n, %) die an zwei aufeinanderfolgenden Visiten einen iPTH-Spiegel ≤ 70 pg/ml erreichten • Zeit bis zum Erreichen einer 30 %-igen Reduktion des iPTH-Spiegels • Zeit bis zum Erreichen einer Normalisierung des iPTH-Spiegels • Zeit bis zum Erreichen einer Hyperkalzämie • Zeit bis zum Erreichen einer behandlungsbezogenen Hyperphosphatämie • Anzahl der Beobachtungen (n, %) eines 25(OH)D-Spiegels (≥ 30 ng/ml) im normalen Bereich während der Behandlung • Anzahl der Beobachtungen (n, %) eines iPTH-Plasmaspiegels (≤ 70 pg/ml) im normalen Bereich während der Behandlung • Veränderungen in der Nierenfunktion (eGFR und Albuminausscheidung im Urin und) • Veränderungen im SPPB • Pharmakodynamik relativ zu Gewicht, Alter, Geschlecht, Abstammung, CKD-Stadium, Schweregrad des sHPT und eGFR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung explorativer Biomarker gegenüber der Baseline: <ul style="list-style-type: none"> - FGF-23 - BAP - CTx - P1NP - BNP - 1,25(OH)₂D-Spiegel - 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ - Nierenfunktion (eGFR, Albuminausscheidung im Urin, Wahrscheinlichkeit einer CKD Progression)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben,
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Planung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening von circa 550 Studienteilnehmern, um circa 210 geeignete Studienteilnehmer zu randomisieren; Stratifizierung nach CKD-Stadium (circa 105 pro Stadium); Randomisierung 2:1 für CTAP101 oder Placebo <p>Teststärkenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den Daten der Phase-2-Studie CTAP101-CL-2008 • Fallzahl für jedes CKD-Stadium (entweder 3 oder 4) wurde so kalkuliert um eine Power von 80 % für einen zweiseitigen ($\alpha = 0,05$) Test zu gleichen Teilen zu erhalten anhand des Vergleich des prozentualen Anteils an Studienteilnehmern mit einer mindestens 30 %-igen Reduktion des iPTH im Plasma über die letzten sechs Wochen der Behandlung im Vergleich zu Baseline • Erwartete iPTH-Reduktion: Ansprechraten von 0,40 (CTAP101) versus 0,10 (Placebo) bei Verwendung einer 2:1 Randomisierung für die Zuordnung der Studienteilnehmer für die Behandlung mit CTAP101 oder Placebo • <i>Drop-out</i> Rate von 20 %; basierend auf den Erfahrungen der Phase-2-Studie CTAP101-CL-2008 wurde die 20 % <i>Drop-out</i> Rate in die Fallzahlschätzung mit einbezogen; kein Austausch der Studienteilnehmer geplant • Fallzahl von 105 Studienteilnehmer in jedem CKD-Stadium benötigt (zugeteilt als 70 Studienteilnehmer für CTAP101 und 35 Studienteilnehmer für Placebo)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von schweren UE oder UE • Fortschreiten der Erkrankung beurteilt durch klinische Beurteilung und/oder objektive Messung • Initiierung einer Dialyse • Protokollverletzung und/oder Zuwiderhandlung des Studienteilnehmers • <i>Lost to Follow-up</i> • Schwangerschaft

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung zu jeder Zeit, aus jeglichem Grund, nach Ermessen des eingeschriebenen Studienteilnehmers • Zwei aufeinanderfolgende Visiten nach Visite 8 mit einem iPTH-Spiegel > 900 pg/ml im Plasma • Kalzium-Spiegel $\geq 11,0$ mg/dl im Serum, bestätigt nach wiederholter Messung bei Studienteilnehmern mit einer Einnahme von dreimal/Woche • Andere (spezifische Gründe)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren (mittels eGFR-Ergebnisse des Zentrallabors): <ul style="list-style-type: none"> • CKD-Stadium 3 (eGFR ≥ 30 ml/min/ $1,73$ m² und < 60 ml/min/$1,73$ m²) <u>und</u> • CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml/min/$1,73$ m² und < 30 ml/min/$1,73$ m²)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS. Alle Studienteilnehmer, Personal des Untersuchungsstandortes sowie Sponsoren waren verblindet hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen CTAP101 oder Placebo bis zum <i>database lock</i> nach der Studie oder wenn die Entscheidung, die Verblindung aufzuheben, notwendig ist (z. B. als Folge eines UE).
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?	Randomisierung mittels IVRS gemäß computer-generiertem Randomisierungscode,
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Gleiche physikalische Eigenschaften wie CTAP101 • Identische Verpackung, Verpackungsgröße und Etikettierung beider Interventionen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Primärer Endpunkt Analyse des primären Endpunktes basierte auf der ITT-Population. Die Berechnungen der Veränderung des iPTH von Baseline bis EAP basierte auf den Beobachtungen der folgenden Visiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls ein <i>Wash-out</i> nötig war: Der Zeitpunkt Baseline umfasst die Visite 2, 3, und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 2, 3, und 4. • Falls ein <i>Wash-out</i> nicht nötig war: Baseline umfasst die Visiten 1, 3 und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 1, 3, und 4. • EAP: umfasst die letzten sechs Wochen der 26-wöchigen Studiendauer (Visite 10 bis 13). Der Wert zu EAP war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visiten 10 bis 13 (Woche 20 bis 26). • Verwendung des Cochran-Mantel-Haenzel-Test ($\alpha = 0,05$) für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen über die zwei Stratifizierungssubgruppen hinweg • Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test für die Ergebnisse in jedem einzelnen Stratum <p>Sekundäre Endpunkte Analyse der sekundären Endpunkte basierte auf der PP-Population. Kategorielle Vergleiche wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test durchgeführt. Zusätzlich wurden Regressionsanalysen und grafische Darstellungen erstellt.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von <i>Mixed Effekt Models</i> für den Vergleich der Gruppen über die Zeit • Verwendung des t-Test für den Vergleich der Gruppen zur EAP • Verwendung des Wilcoxon Rangsummen Test für die Berechnung der Veränderungen im SPPB von Baseline <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Alle UE wurden im eCRF gesammelt und kodiert mittels SOC und PT unter Verwendung der MedDRA Version 15.0 oder größer • Laboruntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> - Daten gesammelt und zusammengefasst in gebräuchlichen Einheiten - Angabe der absoluten und prozentualen Veränderung - Verhältnis wurde verglichen unter Verwendung des z-Test oder t-Tests

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vitalzeichen <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Zusammenfassung zu Baseline und Veränderung zu Baseline; Zusammenfassung beinhaltet n (%), MW, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum • Körperliche Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung einer Untersuchung der Haut, Kopf, Augen, Ohren, Nase, Hals sowie respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale, endokrine/metabolische, neurologische, hämatologisch/lymphatische, muskuloskelettale und weiter Untersuchungen - Abnormalitäten zu Visite 1 in der Krankheitsgeschichte erfasst • Elektrokardiogramm-Analyse <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung zu Visite 1 und Visite 13 - Deskriptive Zusammenfassung zu Baseline und Veränderung zu Baseline; Zusammenfassung beinhaltet n (%), MW, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum - Vergleiche unter den Studienteilnehmern zwischen Baseline und Post-Baseline Werten erfolgte unter Verwendung des <i>paired t</i>-Test für Herzrate und korrigiertem QT-Intervall <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung des Chochran-Mantel-Haenzel Test ($\alpha = 0,05$) für den Vergleich des Anteils Patienten mit Hyperkalzämie, Hyperkaliämie oder Hyperphosphatämie zwischen den Behandlungsgruppen über die beiden Stratifizierungsgruppen hinweg • Chi-Quadrat-Test oder Fisher´s exakter Test für die Ergebnisse in jedem einzelnen Stratum • Kategorielle Vergleiche wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher´s exakter Test durchgeführt • Zusätzlich wurden Regressionsanalysen und grafische Darstellungen erstellt, um die grundlegende Dosis-Wirkungsbeziehung zu untersuchen, <p>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte PK/PD-Population geplant mit Daten der Studien CTAP101-CL-3001 und CTAP101-CL-3002 • Wiederholte Messungen des Serum Calcifediols wurden unter Verwendung der nichtlinearen <i>Mixed Effect Modling</i> Methode analysiert • Für jeden PD Marker (Kalzium, Phosphat, 1,25(OH)₂D im Serum und iPTH im Plasma) wurden die wiederholt gemessenen Daten (Veränderung von Baseline zu Visite 8 und Veränderung von Baseline zu EAP) simultan analysiert unter Verwendung der nichtlinearen <i>Mixed Effect Modling</i> Methode
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Gewicht • Abstammung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • CKD-Stadium • Schweregrad des sHPT • Dosierung • Einnahme von Vitamin D-Supplementen • Einnahme von Kalzium-Supplementen • 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline • eGFR <p>Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde die Subgruppenanalysen als Teil einer separat gepoolten Analyse mit der identischen Studie CTAP101-CL-3002 durchgeführt.</p>
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>a) CTAP101 n = 141 Placebo n = 72</p> <p>b) CTAP101 n = 141 Placebo n = 72</p> <p>c) ITT-Population CTAP101 n = 141 Placebo n = 72 PP-Population CTAP101 n = 115 Placebo n = 62</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>CTAP101 n = 28 Gründe für den Abbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 10 • Auftreten von schweren UE: n = 6 • Zuwiderhandlung des Studienteilnehmers: n = 3 • Erhebliche Protokollverletzung: n = 3 • Nicht schwere UE: n = 2 • <i>Lost to Follow-up</i>: n = 2 • Fortschreiten der Erkrankung: n = 1 • Serum Kalzium-Spiegel $\geq 11,0$ mg/dl, wiederholt bestätigt: n = 1 <p>Placebo n = 10 Gründe für den Abbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2 • Auftreten von schweren UE: n = 1 • Nicht schwere UE: n = 1 • <i>Lost to Follow-up</i>: n = 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Erkrankung: n = 1 • Administrative Gründe: n = 1 • Meinung des Prüfarztes: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 07.September 2012 Studie beendet: 20.Juli 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010		

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

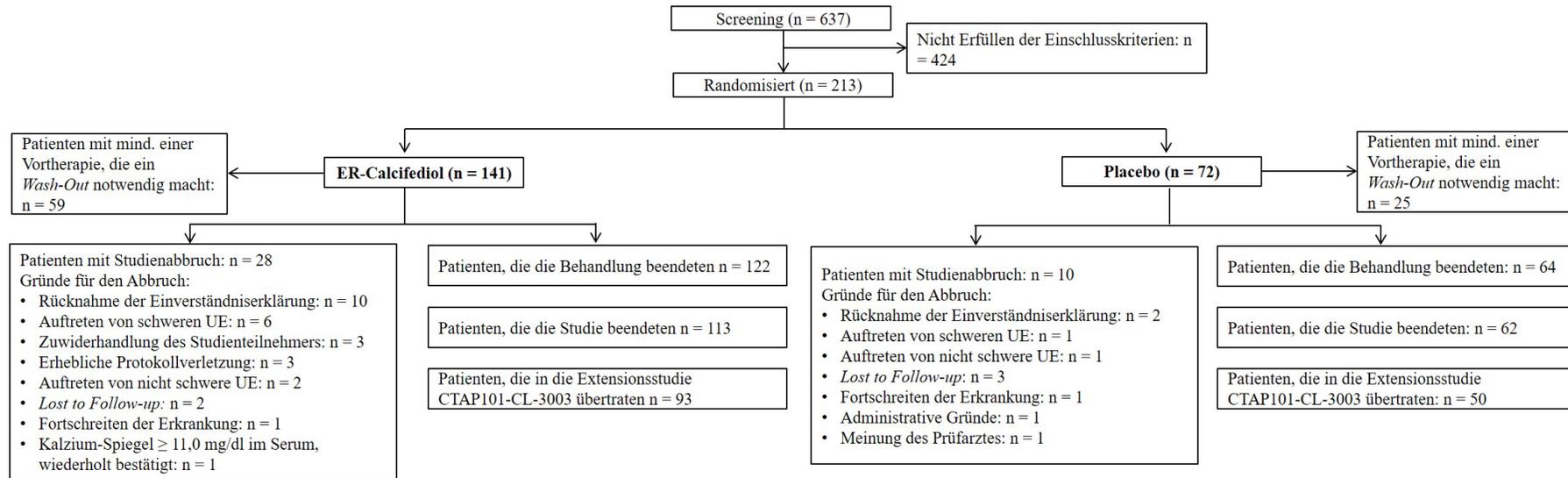


Abbildung 4-126: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie CTAP101-CL-3001

Tabelle 4-160: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTAP101-CL-3002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von CTAP101* für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundären Hyperparathyreoidismus und CKD der Stadien 3 und 4 sowie Vitamin D-Mangel anhand der Reduktion des iPTH-Spiegels im Plasma von $\geq 30\%$ gegenüber Baseline • Bewertung der Sicherheit von CTAP101 <p>* Die verwendete Studienmedikation mit der Bezeichnung CTAP101 entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studiendesign: zwei-armig, parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1)</p> <p>Verblindung: doppelt verblindet</p> <p>Studienhorizont: Behandlungszeitraum von 183 Tagen</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der Änderungen des Protokolls von Version 2 (12.10.2012) zu Version 3 (15.04.2013)</p> <p><u>Multiple Abschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Sponsors: OPKO IP Holdings II, Inc oder Sponsor <p><u>Abschnitt Introduction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Previous Clinical Experience</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Wertes für die prozentuale Veränderung von Baseline in iPTH-Spiegel im Plasma: $-20,2 \pm 20,8$ <p><u>Abschnitt Synopsis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Study Design</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der Studienzentren: 40 <p><u>Abschnitt Investigational Plan</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Overall Study Design and Plan</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der Studienzentren: 40 <p><u>Abschnitt Study Population Selection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Inclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 6: Studienteilnehmer, die eine Vitamin D-Therapie (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) erhalten, müssen ≤ 1600 IU/Tag oder < 1600 IU/Dosis einnehmen und zustimmen diese Dosierung während der Studie beizubehalten

	<ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Exclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Ausschlusskriteriums Nr. 2: Einnahme pharmakologischer Dosen von Ergocalciferol oder Cholecalciferol ($\geq 50,000$ IU/1250 μg pro Monat) innerhalb von zwei Monaten vor Randomisierung und während der Studie <p><u>Abschnitt <i>Study Treatments</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Prior and Concomitant Medications</i> <ul style="list-style-type: none"> - Studienteilnehmer, die Ergocalciferol oder Cholecalciferol erhalten, müssen ≤ 1600 IU/Tag oder < 1600 IU/Dosis einnehmen und die gleiche Dosierung während der Studie beibehalten - Studienteilnehmer, die eine Vortherapie mit pharmakologischen Dosen (wöchentliches Äquivalent $> 12,000$ IU oder 300 μg) von Ergocalciferol oder Cholecalciferol erhalten, müssen einwilligen diese zu beenden oder für mindestens acht Wochen vor Studieneintritt zu reduzieren - Dies schließt Dosierungen von > 1600 IU von Ergocalciferol oder Cholecalciferol, Vitamin D Analoga (z. B. Rocatrol[®], Zemplar[®], Hectorol[®], Calcitriol), Kalzिमimetika (Sensipar[®]), Teriparatid (Forteo[®]), Calcitonin und andere Arzneimittel, die den Kalzium Metabolismus beeinflussen, ein - Abschnitt 5,6,1 <i>Phosphat Binder and Elemental Calcium Therapy</i> ergänzt <p><u>Abschnitt <i>Study Activities</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Visit 1</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Wash-out</i>: Studienteilnehmer, die eine Vitamin D und/oder Knochenmetabolismus-Therapie einnehmen, einschließlich Vitamin D-Supplemente (wöchentlich Äquivalent $> 12,000$ IU oder 300 μg von Ergocalciferol oder Cholecalciferol) werden die Therapie abbrechen oder die Therapie mindestens 28 Tage reduzieren <p>Zusammenfassung der Änderungen des Protokolls von Version 3 (15.04.2013) zu Version 4 (24.10.2013)</p> <p><u>Multiple Abschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Altersbeschränkung in ≥ 18 Jahre <p><u>Abschnitt <i>Synopsis</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Study Design</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der geplanten Teilnehmerzahl für das Screening: 550 • Unterabschnitt <i>Duration of Treatment</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Studiendauer: 22 Monate • Unterabschnitt <i>Study Population</i> <ul style="list-style-type: none"> - Stadium 3 (eGFR ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73 m²) oder CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml und < 30 ml/min/1,73 m²) <p><u>Abschnitt <i>Investigational Plan</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Overall Study Design and Plan</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der geplanten Teilnehmerzahl für das Screening: 550 • Unterabschnitt <i>Study Duration and Dates</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Studiendauer: 22 Monate
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Abschnitt <i>Study Population Selection</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Inclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 2: Stadium 3 (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m²) oder CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² und < 30 ml/min/1,73 m²) bestätigt durch Krankheitsgeschichte und eGFR Ergebnisse des Zentrallabors • Unterabschnitt <i>Study Population</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung in eGFR ≥ 15 und < 60 ml/min/1,73 m² <p><u>Abschnitt <i>Study Treatments</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Method of Assigning Subjects to Treatment Groups</i> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Anzahl der geplanten Teilnehmerzahl für das Screening: 550 - Studienteilnehmer werden verblindet randomisiert und stratifiziert nach CKD-Stadium mittels eGFR Ergebnisse des Zentrallabors (ca. 105 Studienteilnehmer pro Stadium) • Unterabschnitt <i>Prior and Concomitant Medications</i> <ul style="list-style-type: none"> - Studienteilnehmer, die eine Vortherapie mit pharmakologischen Dosen (wöchentliches Äquivalent $> 12,000$ IU oder 300 μg) von Ergocalciferol oder Cholecalciferol erhalten, müssen einwilligen diese vor Randomisierung zu beenden und eine Visite 28 Tage nach Beendigung oder Reduzierung der Dosis durchführen, <p><u>Abschnitt <i>Study Activities</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterabschnitt <i>Visit 4</i> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung der Studienteilnehmer stratifiziert nach CKD-Stadium anhand der eGFR-Ergebnisse des Zentrallabors
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen werden zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. CKD-Stadium 3 (eGFR ≥ 30 ml/min/ 1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m²) oder CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml/min/ 1,73 m² und < 30 ml/min/1,73 m²), bestätigt durch Krankengeschichte bzw. Laborergebnisse (eGFR); guter gesundheitlicher Allgemeinzustand und keine anderen Erkrankungen oder physische Konditionen, die möglichen Einfluss auf die Beurteilung der Sicherheit haben oder die sich nach Ermessen des Prüfarztes störend auf die Studienteilnahme auswirken könnten 3. Albuminausscheidung im Urin ≤ 3000 μg/mg (3 mg/mg) Cr 4. Bei Visite 1 (oder Visite 2, für Studienteilnehmer, die ein <i>Wash-out</i> benötigten) und Visite 3 <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel ≥ 85 pg/ml und < 500 pg/ml im Plasma - Kalzium-Spiegel $\geq 8,4$ mg/dl und $< 9,8$ mg/dl im Serum - Phosphat-Spiegel $\geq 2,0$ mg/dl und $< 5,0$ mg/dl im Serum - 25(OH)D-Spiegel ≥ 10 ng/ml und < 30 ng/ml im Serum

	<p>5. Bei Einnahme von mehr als 1000 mg/Tag an elementarem Kalzium mussten die Studienteilnehmer bereit und fähig sein die Kalzium-Einnahme zu beenden oder zu reduzieren und/oder eine nicht-kalziumbasierte Therapie für die Dauer der Studie einzunehmen und ein 14-tägiges <i>Wash-out</i> vor Visite 2 durchzuführen</p> <p>6. Studienteilnehmer, die eine Vitamin D-Therapie (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) erhielten, mussten eine Dosis von ≤ 1600 IU/Tag oder ≤ 1600 IU/Dosis einnehmen und zustimmen, diese Dosis während der gesamten Studie beizubehalten</p> <p>7. Studienteilnehmer, die andere Knochenmetabolismus-Therapien (Ausnahme Bisphosphonate) einnahmen, die möglicherweise Studienendpunkte beeinflussen, mussten bereit und fähig sein die Einnahme dieser Medikamente für die Dauer der Studie zu beenden und durften einen 28-tägigen <i>Wash-out</i> vor Visite 2 durchführen</p> <p>8. Bereitschaft und Fähigkeit die Studienanweisungen zu befolgen und Verpflichtung für die Teilnahme an allen klinischen Visiten für die Dauer der Studie</p> <p>9. Stabile Nierenfunktion nach medizinischem Ermessen des Prüfarztes und keine Planung einer Dialyse oder Nierentransplantation während des sechs monatigen Screenings</p> <p>10. Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein oder stillen und mussten einen negativen Schwangerschaftstest zu Visite 1 haben</p> <p>11. Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter und männliche Studienteilnehmer mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten der Anwendung einer effektiven Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie zustimmen (z. B. Implantate, Injektionen, kombinierte orale Verhütungsmittel, Intrauterinpeessar, sexuelle Abstinenz, Vasektomie und vasektomierte Partner)</p> <p>12. Fähigkeit die Einverständniserklärung (ICF) zu lesen und zu verstehen; Studienteilnehmer oder deren gesetzlicher Vertreter mussten die ICF unterzeichnen</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Nierentransplantation oder Parathyreoidektomie aufgrund von sHPT 2. Einnahme pharmakologischer Dosen von Ergocalciferol und Cholecalciferol (wöchentliches Äquivalent $> 12,000$ IU oder $300 \mu\text{g}$) innerhalb von acht Wochen vor Randomisierung und während der Studie 3. Kalzium/Kreatinin-Ratio im Urin $> 0,2$ (> 200 mg/g Cr) 4. Therapie mit Bisphosphonaten innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss und während der Studie 5. Bekannte vorherige oder begleitende schwere Erkrankung wie Krebs, HIV, schwerwiegende gastrointestinale Erkrankung, Lebererkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse oder Hepatitis, die sich nach Ermessen des Prüfarztes möglicherweise verschlechtern oder die Teilnahme an der Studie behindern würde
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Krankheitsgeschichte von neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich psychotischer Störungen oder Demenz, oder andere Gründe, die nach Ermessen des Prüfarztes das Einhalten der Behandlung oder der Nachsorgetermine unwahrscheinlich machen</p> <p>7. Bekannte oder erwartete Hypersensitivität gegenüber den Bestandteilen des Prüfpräparates</p> <p>8. Derzeitige oder frühere Teilnahme in einer Interventions-/Untersuchungsstudie innerhalb von 30 Tagen vor Screening</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation Sponsor: OPKO IP Holdings II, Inc,</p> <p>Studiendurchführung 45 Studienzentren in den USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc,	<p>Tag 1 bis Tag 85 nach Randomisierung <u>CTAP101</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • orale Einnahme einer Kapsel mit 30 µg CTAP101 einmal täglich vor dem Schlafengehen <p><u>Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • orale Einnahme einer Kapsel mit Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen <p>Tag 85 bis Tag 183 nach Randomisierung <u>CTAP101 bzw. Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung auf zwei Kapseln mit 30 µg CTAP101 (Gesamtdosis: 60 µg) oder zwei Kapseln Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen bei Erfüllung folgender Kriterien, <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel > 70 pg/ml im Plasma und - 25(OH)D-Spiegel ≤ 65 ng/ml im Serum und - Kalzium-Spiegel < 9,8 mg/dl im Serum. <p>Falls die genannten Kriterien nicht zutrafen, wurde die orale Einnahme einer Kapsel mit 30 µg CTAP101 sowie einer Kapsel Placebo bzw. mit einer Kapsel Placebo einmal täglich vor dem Schlafengehen fortgeführt.</p> <p>Eine Dosisreduzierung erfolgte, wenn während der Behandlungsperiode an zwei aufeinanderfolgenden Visiten eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iPTH-Spiegel < 30 pg/ml im Plasma - Kalzium-Spiegel > 10,3 mg/dl im Serum - Phosphat-Spiegel > 5,5 mg/dl im Serum (therapieassoziiert) - 25(OH)D-Spiegel > 100 ng/ml im Serum <p>Für Studienteilnehmer, die 60 µg CTAP101 täglich einnahmen, wurde die Dosis auf 30 µg CTAP101 täglich reduziert. Für Studienteilnehmer, die 30 µg CTAP101 oder Placebo täglich einnahmen, wurde die Dosis auf dreimal pro Woche, nicht öfter als jeden zweiten Tag, 30 µg CTAP101 oder Placebo angepasst. Für Studienteilnehmer, die 30 µg CTAP101 oder Placebo dreimal pro Woche einnahmen, wurde die Studienmedikation ausgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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>Primärer Endpunkt - Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten (n, %) mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma zu EAP (ITT-Population) <p>Primärer Endpunkt - Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse, Laborparameter (klinische Chemie, Hämatologie, Urinchemie und Urinanalyse), Physische Untersuchungen, Vitalzeichen und 12-Kanal EKG <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten (n, %) mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma zu EAP (PP-Population) • Anteil Patienten (n, %) mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum zu EAP • Pharmakokinetik von Serum Calcifediol relativ zu Gewicht, Alter, Geschlecht, Abstammung, CKD-Stadium, Schweregrad des sHPT, eGFR und 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline • Anteil Patienten (n, %) mit einer Hyperkalzurie (> 200 mg Kalzium/g Cr) • Anteil Patienten (n, %) mit einer Hyperkalzämie (an zwei aufeinanderfolgenden Visiten Kalzium-Spiegel $> 10,3$ mg/dl im Serum) • Anteil Patienten (n, %) mit einer Hyperphosphatämie (an zwei aufeinanderfolgenden Visiten Phosphat-Spiegel $> 5,5$ mg/dl im Serum) • Kategorieller Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit relativ zu Gewicht, Alter, Geschlecht, Abstammung, CKD-Stadium, Schweregrad des sHPT, Einnahme von Vitamin D-Supplementen, Einnahme von Kalziums-Supplementen, 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline und eGFR <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute und relative Veränderung des 25(OH)D-Spiegels, Calcifediol-Spiegels, iPTH-Spiegels, Kalzium-Spiegels und Phosphat-Spiegels • Anteil Patienten (n, %) mit aufeinanderfolgender Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 % gegenüber der Baseline • Anteil Patienten (n, %) die an zwei aufeinanderfolgenden Visiten einen iPTH-Spiegel ≤ 70 pg/ml erreichten • Zeit bis zum Erreichen einer 30 %-igen Reduktion des iPTH-Spiegels gegenüber der Baseline • Zeit bis zum Erreichen einer Normalisierung des iPTH-Spiegels • Zeit bis zum Erreichen einer Hyperkalzämie • Zeit bis zum Erreichen einer behandlungsbezogenen Hyperphosphatämie • Anzahl der Beobachtungen (n, %) eines 25(OH)D-Spiegels (≥ 30 ng/ml) im normalen Bereich während der Behandlung • Anzahl der Beobachtungen (n, %) eines iPTH-Plasmaspiegels (≤ 70 pg/ml) im normalen Bereich während der Behandlung • Veränderungen in der Nierenfunktion gegenüber der Baseline (eGFR und Albuminausscheidung im Urin)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen im SPPB • Pharmakodynamik relativ zu Gewicht, Alter, Geschlecht, Abstammung, CKD-Stadium, Schweregrad des sHPT und eGFR • Veränderung explorativer Biomarker gegenüber der Baseline: <ul style="list-style-type: none"> - FGF-23 - BAP - CTx - PINP - BNP - 1,25(OH)₂D - 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ - Nierenfunktion (eGFR, Albuminausscheidung im Urin, Wahrscheinlichkeit einer CKD Progression)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben,
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Planung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening von circa 550 Studienteilnehmern, um circa 210 geeignete Studienteilnehmer zu randomisieren; Stratifizierung nach CKD-Stadium (circa 105 pro Stadium); Randomisierung 2:1 für CTAP101 oder Placebo <p>Teststärkenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den Daten der Phase-2-Studie CTAP101-CL-2008 • Fallzahl für jedes CKD-Stadium (entweder 3 oder 4) wurde so kalkuliert um eine Power von 80 % für einen zweiseitigen ($\alpha = 0,05$) Test zu gleichen Teilen zu erhalten anhand des Vergleich des prozentualen Anteils an Studienteilnehmern mit einer mindestens 30 %- igen Reduktion des iPTH im Plasma über die letzten sechs Wochen der Behandlung im Vergleich zu Baseline • Erwartete iPTH Senkung: Ansprechraten von 0,40 (CTAP101) versus 0,10 (Placebo) bei Verwendung einer 2:1 Randomisierung für die Zuordnung der Studienteilnehmer für die Behandlung mit CTAP101 oder Placebo • <i>Drop-out</i> Rate von 20 %; basierend auf den Erfahrungen der Phase-2-Studie CTAP101-CL-2008 wurde die 20 % <i>Drop-out</i> Rate in die Fallzahlschätzung mit einbezogen; kein Austausch der Studienteilnehmer geplant • Fallzahl von 105 Studienteilnehmer in jedem CKD-Stadium benötigt (zugeteilt als 70 Studienteilnehmer für CTAP101 und 35 Studienteilnehmer für Placebo)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von schweren UE oder UE • Fortschreiten der Erkrankung beurteilt durch klinische Beurteilung und/oder objektive Messung • Initiierung einer Dialyse • Protokollverletzung und/oder Zuwiderhandlung des Studienteilnehmers

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lost to Follow-up</i> • Schwangerschaft • Rücknahme der Einverständniserklärung zu jeder Zeit, aus jeglichem Grund, nach Ermessen des eingeschriebenen Studienteilnehmers • Zwei aufeinanderfolgende Visiten nach Visite 8 mit einem iPTH-Spiegel >900 pg/ml im Plasma • Kalzium-Spiegel $\geq 11,0$ mg/dl im Serum, bestätigt nach wiederholter Messung bei Studienteilnehmern mit einer Einnahme von dreimal/Woche • Andere (spezifische Gründe)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS,
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren (mittels eGFR-Ergebnisse des Zentrallabors): <ul style="list-style-type: none"> • CKD-Stadium 3 (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m²) <u>und</u> • CKD-Stadium 4 (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² und < 30 ml/min/1,73 m²)
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 erfolgte mittels IVRS. Alle Studienteilnehmer, Personal des Untersuchungsstandortes sowie Sponsoren waren verblindet hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen CTAP101 oder Placebo bis zum <i>database lock</i> nach der Studie oder wenn die Entscheidung die Verblindung aufzuheben notwendig ist (z. B. als Folge eines unerwünschten Ereignisses).
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?	Randomisierung mittels IVRS gemäß computer-generiertem Randomisierungscode.
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,	d) Verblindet e) Verblindet f) Verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • gleiche physikalische Eigenschaften wie CTAP101 • identische Verpackung, Verpackungsgröße und Etikettierung beider Interventionen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Analyse des primären Endpunktes basierte auf der ITT-Population. Die Berechnungen der Veränderung des iPTH von Baseline bis EAP basierte auf den Beobachtungen der folgenden Visiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls ein <i>Wash-out</i> nötig war: : Der Zeitpunkt Baseline umfasst die Visite 2, 3, und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 2, 3, und 4. • Falls ein <i>Wash-out</i> nicht nötig war: Baseline umfasst die Visiten 1, 3 und 4. Der Wert zu Baseline war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visite 1, 3, und 4 • EAP: umfasst die letzten sechs Wochen der 26-wöchigen Studiendauer (Visite 10 bis 13). Der Wert zu EAP war definiert als MW aus den jeweiligen Laborparameterwerten zu Visiten 10 bis 13 (Woche 20 bis 26). • Verwendung des Cochran-Mantel-Haenzel-Test ($\alpha = 0,05$) für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen über die zwei Stratifizierungssubgruppen hinweg • Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test für die Ergebnisse in jedem einzelnen Stratum <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte basierte auf der PP-Population. Kategorielle Vergleiche wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurden Regressionsanalysen und grafische Darstellungen erstellt.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von <i>Mixed Effekt Models</i> für den Vergleich der Gruppen über die Zeit • Verwendung des t-Test für den Vergleich der Gruppen zur EAP • Verwendung des Wilcoxon Rangsummen Test für die Berechnung der Veränderungen im SPPB von Baseline <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Alle UE wurden im eCRF gesammelt und kodiert mittels SOC und PT unter Verwendung er MedDRA Version 15.0 oder größer • Laboruntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> - Daten gesammelt und zusammengefasst in gebräuchlichen Einheiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Angabe der absoluten und prozentualen Veränderung - Verhältnis wurden verglichen unter Verwendung des z-Test oder t-Tests • Vitalzeichen <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Zusammenfassung zu Baseline und Veränderung zu Baseline; Zusammenfassung beinhaltet n (%), MW, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum • Körperliche Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung einer Untersuchung der Haut, Kopf, Augen, Ohren, Nase, Hals sowie respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale, endokrine/metabolische, neurologische, hämatologisch/lymphatische, muskuloskeletale und weiter Untersuchungen - Abnormalitäten zu Visite 1 in der Krankheitsgeschichte erfasst • Elektrokardiogramm-Analyse <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung zu Visite 1 und Visite 13 - Deskriptive Zusammenfassung zu Baseline und Veränderung zu Baseline Zusammenfassung beinhaltet n (%), MW, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum - Vergleiche unter den Studienteilnehmern zwischen Baseline und Post-Baseline Werten erfolgte unter Verwendung des <i>paired</i> t-Test für Herzrate und korrigiertem QT-Intervall <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel Test ($\alpha = 0,05$) für den Vergleich des Anteils Patienten mit Hyperkalzämie, Hyperkaliämie oder Hyperphosphatämie zwischen den Behandlungsgruppen über die beiden Stratifizierungsgruppen hinweg • Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test für die Ergebnisse in jedem einzelnen Stratum • Kategorielle Vergleiche wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test durchgeführt • Zusätzlich wurden Regressionsanalysen und grafische Darstellungen erstellt, um die grundlegende Dosis-Wirkungsbeziehung zu untersuchen, <p>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte PK/PD-Population geplant mit Daten der Studien CTAP101-CL-3001 und CTAP101-CL-3002 • Wiederholte Messungen des Serum Calcifediols wurden unter Verwendung der nichtlinearen <i>Mixed Effect Modling</i> Methode analysiert • Für jeden PD Marker (Kalzium, Phosphat, 1,25(OH)₂D im Serum und iPTH im Plasma) wurden die wiederholt gemessenen Daten (Veränderung von Baseline zu Visite 8 und Veränderung von Baseline zu EAP) simultan analysiert unter Verwendung der nichtlinearen <i>Mixed Effect Modling</i> Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Gewicht • Abstammung • CKD-Stadium • Schweregrad des sHPT • Dosierung • Einnahme von Vitamin D-Supplementen • Einnahme von Kalzium-Supplementen • 25(OH)D-Spiegel im Serum zu Baseline • eGFR <p>Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde die Subgruppenanalysen als Teil einer separat gepoolten Analyse mit der identischen Studie CTAP101-CL-3002 durchgeführt.</p>
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>a) CTAP101 n = 144 Placebo n = 72</p> <p>b) CTAP101 n = 144 Placebo n = 73</p> <p>c) ITT-Population CTAP101 n = 144 Placebo n = 72 PP-Population CTAP101 n = 119 Placebo n = 60</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>CTAP101 n = 23</p> <p>Gründe für den Abbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 7 • <i>Lost to Follow-up</i>: n = 5 • Auftreten von schweren UE: n = 4 • Zuwiderhandlung des Studienteilnehmers: n = 3 • Nicht schwere UE: n = 3 • Kalzium-Spiegel $\geq 11,0$ mg/dl im Serum, wiederholt bestätigt: n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo n = 14 Gründe für den Abbruch <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 5 • <i>Lost to Follow-up</i>: n = 2 • Schwere UE: n = 2 • Nicht schwere UE: n = 2 • Zuwiderhandlung des Studienteilnehmers: n = 2 • Erhebliche Protokollverletzung: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 04.Februar 2013 Studie beendet: 13.August 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010,		

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

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

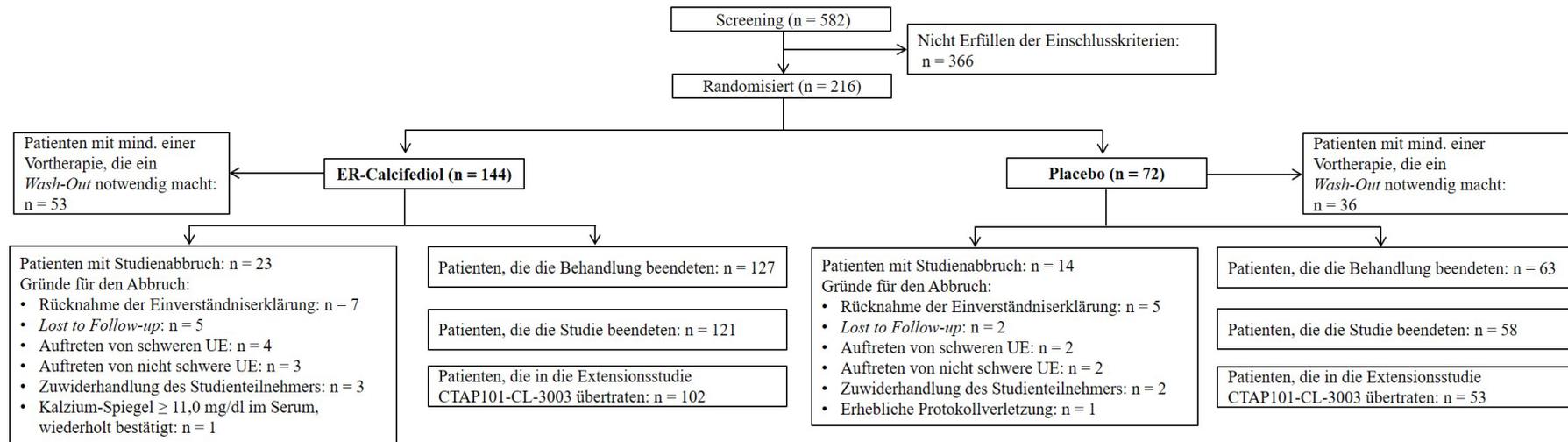


Abbildung 4-127: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie CTAP101-CL-3002

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, Quellspezifische 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 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTAP101-CL-3001

Studie: CTAP101-CL-3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (71)	A
Studienprotokoll (67)	B
Statistischer Analyseplan (68)	C
Publikation: Sprague et al. 2016, Sprague et al. 2017 (82, 83)	D

Die verwendete Studienmedikation mit der Bezeichnung CTAP101 entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CL-3001 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 bei erwachsenen Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 sowie einem Vitamin D-Spiegel. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme CTAP101 und Placebo.

A, B, C, D

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 wurde computergestützt mittels IVRS vorgenommen. Es erfolgte eine Stratifizierung für CKD-Stadium 3 (≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73m²) und CKD-Stadium 4 (≥ 15 bis < 30 ml/min/1,73m²).

A, B, C, D

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 erfolgte mittels IVRS.

A, B, C, D

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:

Die Studienmedikation wurde in einer weißen, runden HDPE Flasche mit je 30 Kapseln zur Verfügung gestellt. In jeder Flasche waren blaue ovale Weichkapseln, die entweder CTAP101 oder Placebo enthielten. Die Flaschen mit der Studienmedikation waren mit einem Code versehen, der durch das IVRS generiert wurde und jedem Studienteilnehmer die entsprechende Dosierung, gemäß Randomisierungsschema, zuwies. Um die Verblindung der Studienteilnehmer zu erhalten, musste jeder Studienteilnehmer bis Woche 12 je eine Kapsel aus einer Flasche und nach Woche 12 je zwei Kapseln aus zwei Flaschen einnehmen, außer wenn eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen der Studienmedikation notwendig war.

Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer bis nach der Datenbanksperre oder bis zur Entscheidung, dass eine Entblindung notwendig ist (z. B. aufgrund eines UE), verblindet.

Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich Laborparameter, die während der Behandlung bestimmt wurden (z. B. zu Visite 5 oder Visite 13), verblindet.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer bis nach der Datenbanksperre oder bis zur Entscheidung, dass eine Entblindung notwendig ist (z. B. aufgrund eines UE), verblindet. Falls der Prüfarzt entschied, dass er Kenntnis über die Gruppenzuteilung eines Studienteilnehmers aus medizinischer Notwendigkeit benötigt, wurde der Sponsor sofort darüber informiert.

Das behandelnde Personal sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Laborparameter der Studienteilnehmer, die während der Behandlung bestimmt wurden (z. B. zu Visite 5 oder Visite 13), verblindet.

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3001 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 bei erwachsenen Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 sowie einem Vitamin D-Mangel untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme CTAP101 und Placebo und wurde computergestützt durch ein IVRS generiert. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation sowie der Werte der verschiedenen Laborparameter wie 25(OH)D und iPTH während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ausgegangen. Es finden sich darüber hinaus keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma**

(Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma; Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 30\%$ im Plasma; Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ im Plasma)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3001 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen sHPT-assoziierten Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum

(Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegel (ng/ml) im Serum; Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3001 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen sHPT-assoziierten Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

A, B, C, D

**Endpunkt: Sicherheit (Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter, UE (Gesamtraten sowie
Detaildarstellung der UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3001 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.
A, B, C, D

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTAP101-CL-3002

Studie: CTAP101-CL-3002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (72)	A
Studienprotokoll (69)	B
Statistischer Analyseplan (70)	C
Publikation: Sprague et al. 2016, Sprague et al. 2017 (82, 83)	D

Die verwendete Studienmedikation mit der Bezeichnung CTAP101 entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CL-3002 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 bei erwachsenen Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 sowie einem Vitamin D-Mangel untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme CTAP101 und Placebo.

A, B, C, D

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 wurde computergestützt mittels IVRS vorgenommen. Es erfolgte eine Stratifizierung für CKD-Stadium 3 (≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73m²) und CKD-Stadium 4 (≥ 15 bis < 30 ml/min/1,73m²).

A, B, C, D

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 erfolgte mittels IVRS.A, B, C, D

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:

Die Studienmedikation wurde in einer weißen, runden HDPE Flasche mit je 30 Kapseln zur Verfügung gestellt. In jeder Flasche waren blaue ovale Weichkapseln, die entweder CTAP101 oder Placebo enthielten. Die Flaschen mit der Studienmedikation waren mit einem Code versehen, der durch das IVRS generiert wurde und jedem Studienteilnehmer die entsprechende Dosierung, gemäß Randomisierungsschema, zuwies. Um die Verblindung der Studienteilnehmer zu erhalten, musste jeder Studienteilnehmer bis Woche 12 je eine Kapsel aus einer Flasche und nach Woche 12 je zwei Kapseln aus zwei Flaschen einnehmen, außer wenn eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen der Studienmedikation notwendig war.

Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer bis nach der Datenbanksperre oder bis zur Entscheidung, dass eine Entblindung notwendig ist (z. B. aufgrund eines UE), verblindet.

Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich ihrer Laborparameter, die während der Behandlung bestimmt wurden (z. B. zu Visite 5 oder Visite 13), verblindet.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer bis nach der Datenbanksperre oder bis zur Entscheidung, dass eine Entblindung notwendig ist (z. B. aufgrund eines UE), verblindet. Falls der Prüfarzt entschied, dass er Kenntnis über die Gruppenzuteilung eines Studienteilnehmers aus medizinischer Notwendigkeit benötigt, wurde der Sponsor sofort darüber informiert.

Das behandelnde Personal sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Laborparameter der Studienteilnehmer, die während der Behandlung bestimmt wurden (z. B. zu Visite 5 oder Visite 13), verblindet.

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3002 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 bei erwachsenen Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 und 4 sowie einem Vitamin D-Mangel untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme CTAP101 und Placebo und wurde computergestützt durch ein IVRS generiert. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation sowie der Werte der verschiedenen Laborparameter wie 25(OH)D und iPTH während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ausgegangen. Es finden sich darüber hinaus keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma**

(Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma; Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 30\%$ im Plasma; Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von $\geq 10\%$ im Plasma)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen sHPT-assoziierten Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum

(Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegel (ng/ml) im Serum; Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen sHPT-assoziierten Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

A, B, C, D

Endpunkt: Sicherheit (Sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter, UE (Gesamtraten sowie Detaildarstellung der UE))**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-3002 handelt es sich um randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Prüfarzte sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population und der PP-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer mit mindestens zwei Messungen des iPTH-Spiegels im Plasma ein, die jeweils für die Kalkulation des Baseline- und EAP-Wertes herangezogen wurden und die nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors keine Protokollverletzung hatten.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation sowie der Laborwerte der verschiedenen Parameter, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie gemessen wurden, über die gesamte Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.
A, B, C, D

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: Ergänzende Analysen**Sensitivitätsanalyse****Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma**

Tabelle 4-163 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	141	146,8 (56,01)	129	114,2 (61,85)	-32,7 (4,36)	-40,45 [-55,10; -25,81] < 0,0001	-0,83 [-1,13; -0,52]
Placebo	72	72	142,2 (46,11)	68	148,7 (65,32)	7,8 (6,00)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	147,6 (64,21)	132	116,2 (90,60)	-28,3 (5,17)	-39,66 [-57,67; -21,64] < 0,0001	-0,68 [-0,98; -0,37]
Placebo	72	72	155,6 (63,09)	63	169,9 (83,30)	11,4 (7,50)		
Meta-Analyse						Heterogenität^e: p-Wert= 0,4874; I² = 0,0 %		
CTAP101	285	285	147,2 (60,19)	261	115,2 (77,59)	-31,0 (3,42)	-41,59 [-53,21; -29,96] < 0,0001	-0,75 [-0,96; -0,53]
Placebo	144	144	148,9 (55,47)	131	158,9 (74,98)	10,6 (4,82)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1 (3)</p>								

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-163) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu EAP (Tabelle 4-56).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-164 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	115	144,4 (51,85)	114	113,3 (61,73)	-30,5 (4,67)	-42,96 [-58,61; -27,31] < 0,0001	-0,88 [-1,20; -0,56]
Placebo	62	62	136,9 (41,35)	61	148,7 (66,67)	12,4 (6,39)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	142,9 (62,34)	117	110,9 (88,38)	-32,4 (5,50)	-44,77 [-63,67; -25,88] < 0,0001	-0,75 [-1,07; -0,42]
Placebo	60	60	153,9 (58,85)	58	166,4 (75,88)	12,4 (7,82)		
Meta-Analyse						Heterogenität^e: p-Wert = 0,5665; $I^2 = 0,0$ %		
CTAP101	234	234	143,7 (57,31)	231	112,1 (76,24)	-31,7 (3,61)	-44,61 [-56,79; -32,43] < 0,0001	-0,81 [-1,04; -0,58]
Placebo	122	122	145,3 (51,22)	119	157,3 (71,55)	12,9 (5,03)		

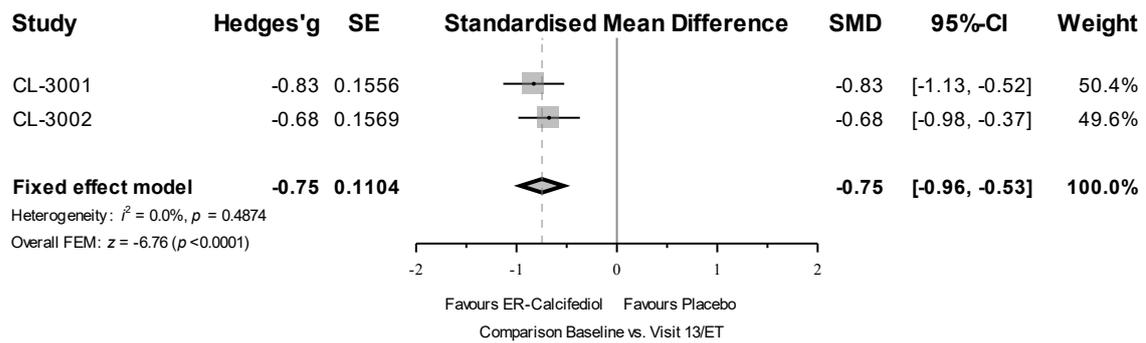
Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-164) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-163).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

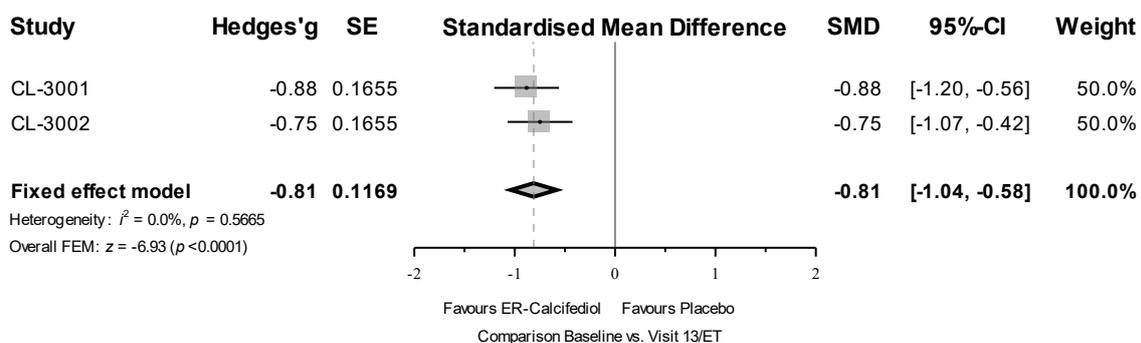


Quelle: F12.2.2.1 (3)

Abbildung 4-128 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,4874$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zu Visite 13/ET (Abbildung 4-128) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-3) für den Endpunkt absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma zu EAP.



Quelle: F12.2.2.1.s10 (3)

Abbildung 4-129 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des iPTH-Spiegels (pg/ml) im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,5665$; $I^2 = 0,0 \%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der PP-Population (Abbildung 4-129) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-128).

Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH $\geq 30 \%$ im Plasma

Tabelle 4-165 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH $\geq 30 \%$ im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH $\geq 30 \%$ im Plasma zu Visite 13/ET					
CL-3001					
CTAP101	141	54 (38,3)	5,76 [2,46; 13,49] < 0,0001	3,94 [1,89; 8,21] 0,0003	0,29 [0,18; 0,39] < 0,0001
Placebo	72	7 (9,7)			
CL-3002					
CTAP101	144	61 (42,4)	5,88 [2,63; 13,16] < 0,0001	3,81 [1,93; 7,53] 0,0001	0,31 [0,20; 0,42] < 0,0001
Placebo	72	8 (11,1)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9490; $I^2 = 0,0 \%$		
CTAP101	285	115 (40,4)	5,82 [3,24; 10,44] < 0,0001	3,87 [2,35; 6,38] < 0,0001	0,30 [0,22; 0,38] < 0,0001
Placebo	144	15 (10,4)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der RD > 0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberfläche der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I^2 werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2-Wert von $\leq 50 \%$ kann als eine geringe, $> 50 - 75 \%$ eine mäßige und $\geq 75 \%$ als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.2.1.1 (3)</p>					

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-165) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma“ zu EAP (Tabelle 4-30).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-166 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma zu Visite 13/ET					
CL-3001					
CTAP101	115	49 (42,6)	6,93 [2,76; 17,38] < 0,0001	4,40 [2,00; 9,70] 0,0002	0,33 [0,21; 0,45] < 0,0001
Placebo	62	6 (9,7)			
CL-3002					
CTAP101	119	58 (48,7)	7,20 [3,03; 17,12] < 0,0001	4,18 [2,03; 8,58] < 0,0001	0,37 [0,25; 0,49] < 0,0001
Placebo	60	7 (11,7)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9233; $I^2 = 0,0$ %		
CTAP101	234	107 (45,7)	7,06 [3,76; 13,26] < 0,0001	4,29 [2,52; 7,31], < 0,0001	0,35 [0,27; 0,43] < 0,0001
Placebo	122	13 (10,7)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I^2 werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I^2-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.1.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 30 % im Plasma“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-166) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-165).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % im Plasma

Tabelle 4-167 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % im Plasma“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	Vergleich CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % zu Visite 13/ET					
CL-3001					
CTAP101	141	90 (63,8)	4,92 [2,63; 9,21] < 0,0001	2,42 [1,61; 3,63] < 0,0001	0,37 [0,25; 0,50] < 0,0001
Placebo	72	19 (26,4)			
CL-3002					
CTAP101	144	96 (66,7)	5,20 [2,79; 9,68] < 0,0001	2,40 [1,63; 3,54] < 0,0001	0,39 [0,26; 0,52] < 0,0001
Placebo	72	20 (27,8)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,9783; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	186 (65,3)	5,06 [3,25; 7,86] < 0,0001	2,41 [1,82; 3,19] < 0,0001	0,38 [0,29; 0,47] < 0,0001
Placebo	144	39 (27,1)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.2 (3)</p>					

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-167) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % im Plasma“ zu EAP (Tabelle 4-32).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels von ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-168 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % im Plasma“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	Vergleich CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % zu Visite 13/ET					
CL-3001					
CTAP101	115	78 (67,8)	6,61 [3,28; 13,31] < 0,0001	2,80 [1,77; 4,43] < 0,0001	0,44 [0,30; 0,57] < 0,0001
Placebo	62	15 (24,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	87 (73,1)	6,34 [3,20; 12,58] < 0,0001	2,44 [1,63; 3,64] < 0,0001	0,43 [0,29; 0,57] < 0,0001
Placebo	60	18 (30,0)			
Meta-Analyse ^e Heterogenität^f: p-Wert = 0,6522; I² = 0,0 %					
CTAP101	234	165 (70,5)	6,45 [3,96; 10,51] < 0,0001	2,61 [1,93; 3,53] < 0,0001	0,43 [0,34; 0,53] < 0,0001
Placebo	122	33 (27,0)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.2.1.1.2.s10 (3)</p>					

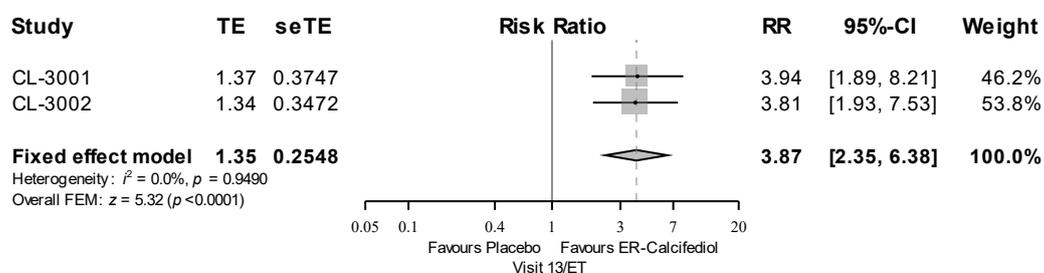
Die Ergebnisse der PP-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH ≥ 10 % im Plasma“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-168) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-167).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma zum Zeitpunkt Visit 13/ET

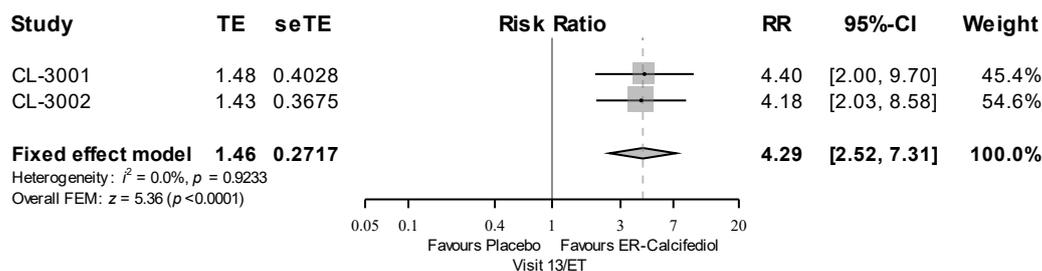


Quelle: F12.2.1.1.1 (3)

Abbildung 4-130 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,9490$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zu Visite 13/ET (Abbildung 4-130) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-5) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zu EAP.



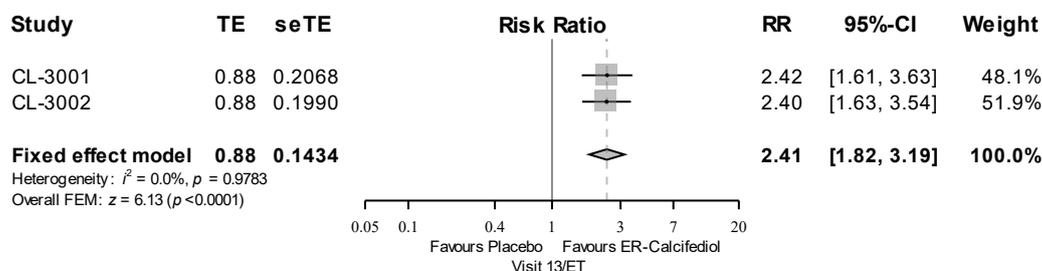
Quelle: F12.2.1.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-131 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 30 % im Plasma“ zum Zeitpunkt. Visite 13/ET ($p = 0,9233$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der PP-Population (Abbildung 4-131) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-130).

Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma zum Zeitpunkt Vist 13/ET

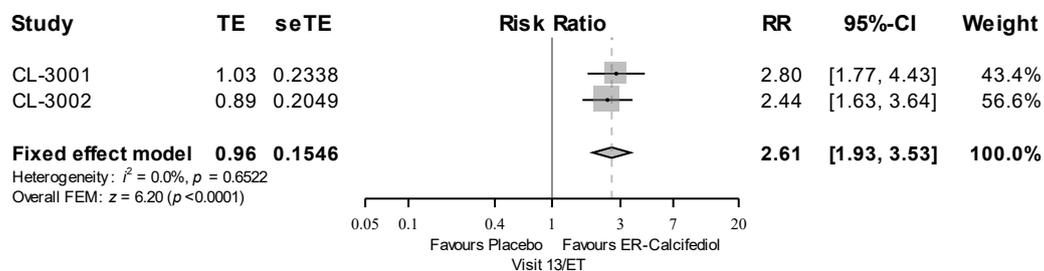


Quelle: F12.2.1.1.2. (3)

Abbildung 4-132 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels ≥ 10 % im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,9783$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma“ zu Visite 13/ET (Abbildung 4-132) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 30\%$ im Plasma“ zu EAP (Abbildung 4-7).



Quelle: F12.2.1.1.2.s10 (3)

Abbildung 4-133 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des iPTH-Spiegels $\geq 10\%$ im Plasma“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,6522$; $I^2 = 0,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der PP-Population (Abbildung 4-133) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-132).

Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum

Tabelle 4-169 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET LS-MW ^c (SE)	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	141	20,2 (5,08)	131	65,1 (24,62)	45,1 (1,74)	46,87 [41,00; 52,74] < 0,0001	2,35 [1,98; 2,72]
Placebo	72	72	19,2 (5,43)	68	17,5 (6,18)	-1,8 (2,41)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	19,7 (5,56)	132	65,7 (24,57)	46,0 (1,76)	45,98 [39,85; 52,11] < 0,0001	2,27 [1,90; 2,65]
Placebo	72	72	19,4 (5,51)	62	19,9 (6,72)	0,1 (2,56)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^e : p-Wert ^e = 0,7827; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	285	19,9 (5,32)	263	65,4 (24,55)	45,6 (1,23)	46,43 [42,21; 50,65] < 0,0001	2,32 [2,06; 2,59]
Placebo	144	144	19,3 (5,46)	130	18,6 (6,53)	-0,9 (1,76)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1 (3)</p>								

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-169) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu EAP (Tabelle 4-37).

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-170 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

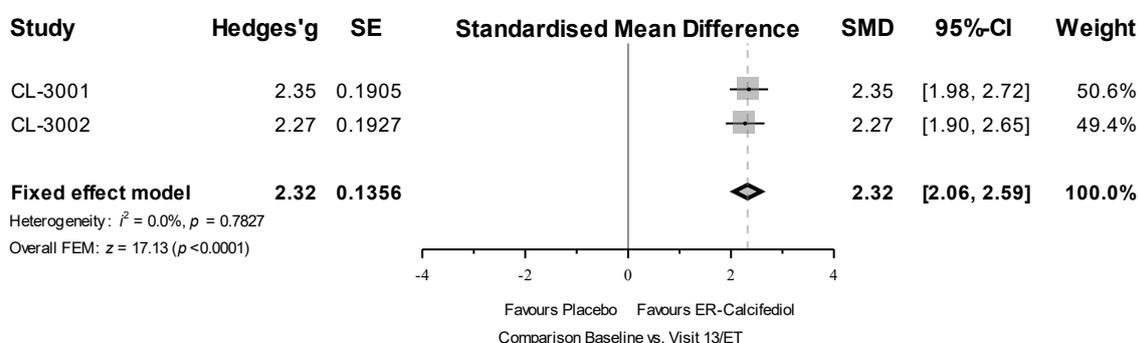
Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	115	19,8 (5,13)	115	67,8 (23,86)	47,9 (1,77)	49,81 [43,87; 55,75] < 0,0001	2,62 [2,21; 3,03]
Placebo	62	62	19,3 (5,67)	61	17,4 (6,32)	-1,9 (2,43)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	19,6 (5,55)	117	69,2 (22,59)	49,6 (1,72)	49,23 [43,31; 55,16] < 0,0001	2,64 [2,22; 3,06]
Placebo	60	60	19,3 (5,63)	57	20,0 (6,92)	0,4 (2,46)		
Meta-Analyse						Heterogenität^e: p-Wert^e = 0,9552; I² = 0,0 %		
CTAP101	234	234	19,7 (5,34)	232	68,5 (23,19)	48,8 (1,23)	49,56 [45,38; 53,74] < 0,0001	2,64 [2,35; 2,94]
Placebo	122	122	19,3 (5,63)	118	18,6 (6,72)	-0,8 (1,73)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.2.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-169) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-170).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

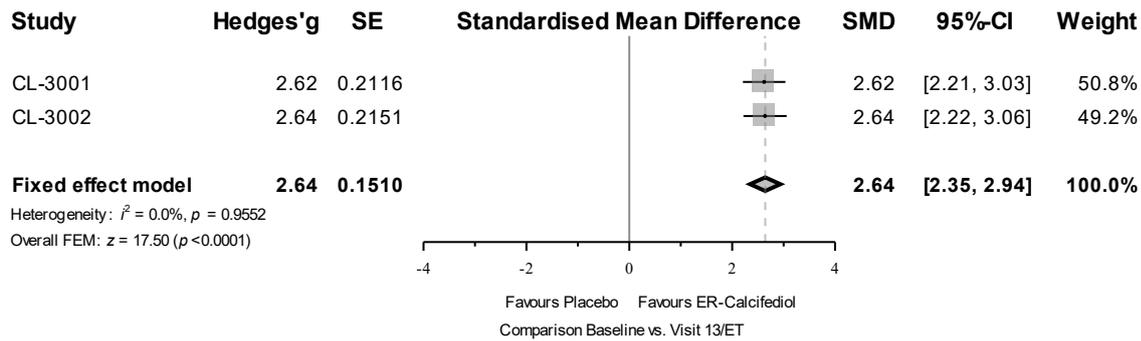


Quelle: F12.3.2.1. (3)

Abbildung 4-134 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,7827$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu Visite 13/ET (Abbildung 4-134) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zu EAP (Abbildung 4-9).



Quelle: F 12.3.2.1.s10(3)

Abbildung 4-135: (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p -Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des 25(OH)D-Spiegels (ng/ml) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,9552$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der PP-Population (Abbildung 4-135) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-134).

Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum

Tabelle 4-171 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	Vergleich CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH)-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum zu Visite 13/ET					
CL-3001					
CTAP101	141	117 (83,0)	170,63 [39,13; 744,01] < 0,0001	29,87 [7,60; 117,39] < 0,0001	0,80 [0,73; 0,87] < 0,0001
Placebo	72	2 (2,8)			
CL-3002					
CTAP101	144	123 (85,4)	64,43 [24,79; 167,48] < 0,0001	10,25 [4,75; 22,12] < 0,0001	0,77 [0,68; 0,86], < 0,0001
Placebo	72	6 (8,3)			
Meta-Analyse ^e			Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1817; I ² = 43,9 %		
CTAP101	285	240 (84,2)	90,67 [41,52; 197,96] < 0,0001	15,16 [7,72; 29,78] < 0,0001	0,79 [0,73; 0,84] < 0,0001
Placebo	144	8 (5,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellenhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1 (3)</p>					

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-171) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Reduktion des 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu EAP (Tabelle 4-37).

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET keine Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-172 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

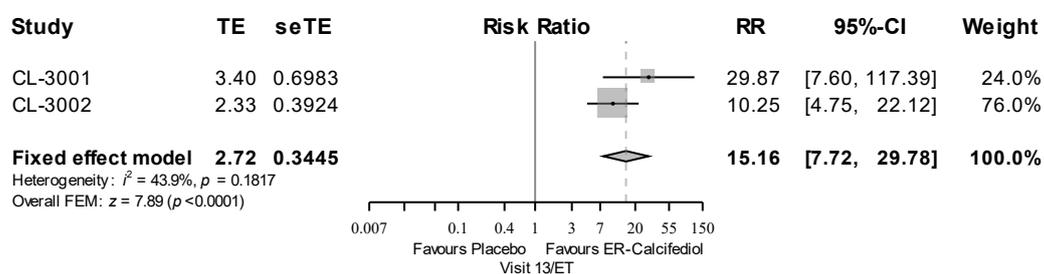
Studien	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis zu Visite 13/ET n ^b (%)	Vergleich CTAP101 vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d p-Wert	RR [95 %-KI] ^d p-Wert	RD [95 %-KI] ^d p-Wert
Anteil Patienten mit einem 25(OH) D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum zu Visite 13/ET					
CL-3001					
CTAP101	115	104 (90,4)	283,64 [60,82; 1322,75] < 0,0001	28,03 [7,16; 109,74] < 0,0001	0,87 [0,80; 0,94] < 0,0001
Placebo	62	2 (3,2)			
CL-3002					
CTAP101	119	115 (96,6)	258,75 [70,11; 954,97] < 0,0001	9,66 [4,52; 20,66] < 0,0001	0,87 [0,78; 0,95] < 0,0001
Placebo	60	6 (10,0)			
Meta-Analyse^e Heterogenität ^f : p-Wert = 0,1814; I ² = 44,0 %					
CTAP101	234	219 (93,6)	208,05 [85,66; 505,32] < 0,0001	14,27 [7,30; 27,91] < 0,0001	0,87 [0,82; 0,92] < 0,0001
Placebo	122	8 (6,6)			
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind und ein Ereignis hatten.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für CTAP101.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.</p> <p>e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>f: Der p-Wert (RR) und I² werden mit dem <i>Fixed-Effect</i>-Modell berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, $> 50 - 75$ % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.3.1.1.s10 (3)</p>					

Die Ergebnisse der PP-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-172) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Tabelle 4-171).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

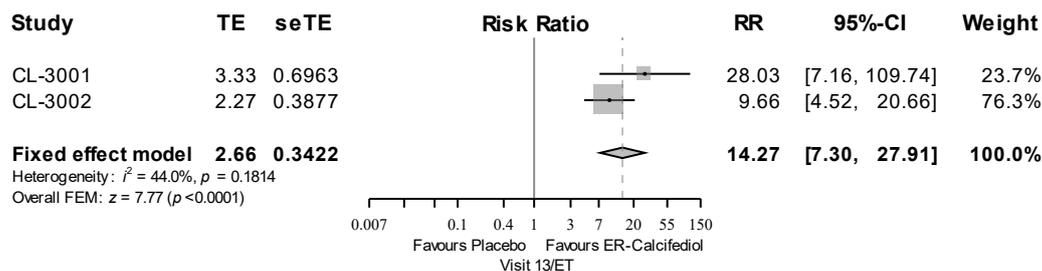


Quelle:F12.3.1.1. (3)

Abbildung 4-136 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegels im Serum“ zu Visite 13/ET ($p = 0,1817$; $I^2 = 43,9\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET (Abbildung 4-136) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ bis EAP (Abbildung 4-9).



Quelle: F12.3.1.1.s10 (3)

Abbildung 4-137 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml im Serum“ zu Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegels im Serum“ zu Visite 13/ET ($p = 0,1814$; $I^2 = 44,0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der PP-Population (Abbildung 4-137) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population (Abbildung 4-136).

Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum

Tabelle 4-173 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET LS-MW ^c (SE)	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g [95 %-KI]
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	141	141	3,7 (0,55)	131	3,9 (0,70)	0,2 (0,05)	0,11 [-0,06; 0,27] 0,2188	0,23 [-0,06; 0,52]
Placebo	72	72	3,8 (0,59)	68	3,9 (0,66)	0,1 (0,07)		
CL-3002								
CTAP101	144	144	3,8 (0,56)	132	4,0 (0,74)	0,2 (0,05)	0,21 [0,02; 0,40] 0,0282	0,29 [-0,01; 0,59]
Placebo	72	72	3,7 (0,47)	62	3,7 (0,71)	0,0 (0,08)		

Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges'g [95 %-KI]
Meta-Analyse						Heterogenität ^e : p-Wert = 0,7711; I ² = 0,0 %		
CTAP101	285	285	3,7 (0,55)	263	4,0 (0,72)	0,2 (0,04)	0,16 [0,04; 0,28] 0,0122	0,26 [0,05; 0,47]
Placebo	144	144	3,8 (0,53)	130	3,8 (0,69)	0,1 (0,05)		
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der ITT-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Ein I²-Wert von ≤ 50 % kann als eine geringe, > 50 - 75 % eine mäßige und ≥ 75 % als eine starke Heterogenität interpretiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1 (3)</p>								

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-173) bzw. zu EAP (Tabelle 4-56) sind gleichgerichtet.

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-174 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ (PP-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

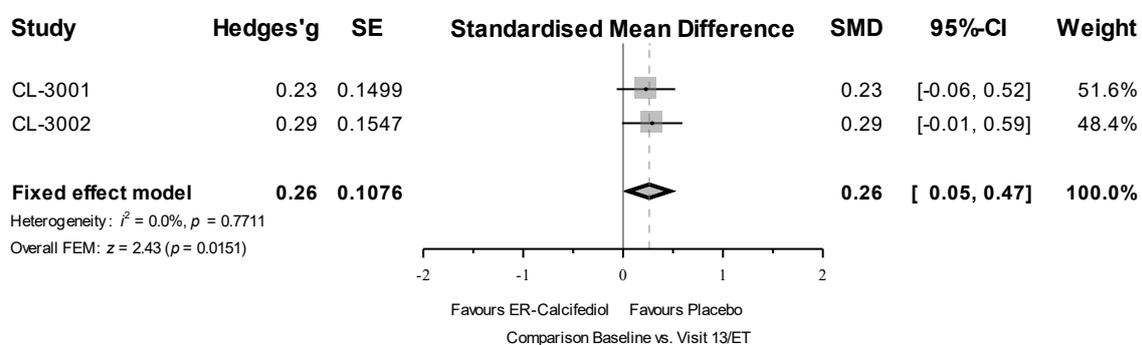
Studien	N ^a	Baseline		Visite 13/ET		Veränderung von Baseline zu Visite 13/ET	CTAP101 vs. Placebo	
		n ^b	MW (SD)	n ^b	MW (SD)		LS-MW ^c (SE)	LS-MW-Differenz ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum zu Visite 13/ET								
CL-3001								
CTAP101	115	115	3,7 (0,54)	115	3,9 (0,71)	0,2 (0,05)	0,09 [-0,09; 0,26] 0,3453	0,18 [-0,13; 0,49]
Placebo	62	62	3,8 (0,59)	61	3,9 (0,65)	0,1 (0,07)		
CL-3002								
CTAP101	119	119	3,8 (0,57)	117	4,0 (0,73)	0,3 (0,06)	0,21 [0,01; 0,40] 0,0375	0,27 [-0,04; 0,59]
Placebo	60	60	3,6 (0,44)	57	3,7 (0,72)	0,0 (0,08)		
Meta-Analyse						Heterogenität ^e : p-Wert = 0,6697; I ² = 0,0 %		
CTAP101	234	234	3,8 (0,56)	232	4,0 (0,72)	0,2 (0,04)	0,15 [0,02; 0,28] 0,0257	0,23 [0,01; 0,45]
Placebo	122	122	3,7 (0,53)	118	3,8 (0,69)	0,1 (0,05)		
<p>a: Anzahl Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der PP-Population, die in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, das die Studie, die Behandlung und die Interaktion zwischen Studie und Behandlung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate enthält.</p> <p>d: Der p-Wert ergibt sich aus dem Interaktionseffekt zwischen den einzelnen Studien und Behandlungen.</p> <p>e: Der p-Wert wird aus dem Hedges'g mit Hilfe des Modells mit festen Effekten berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument Tabelle 12.4.14.1.s10 (3)</p>								

Die Ergebnisse der PP-Population für den Endpunkt absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum zu Visite 13/ET (Tabelle 4-174) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET (Tabelle 4-173).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CL-3001 und CL-3002 sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

In allen folgenden Forest-Plots wird die Bezeichnung ER-Calcifediol anstelle der Studienmedikation CTAP101 bzw. des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) verwendet. In den USA wurde retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) als ER-Calcifediol von der FDA zugelassen.

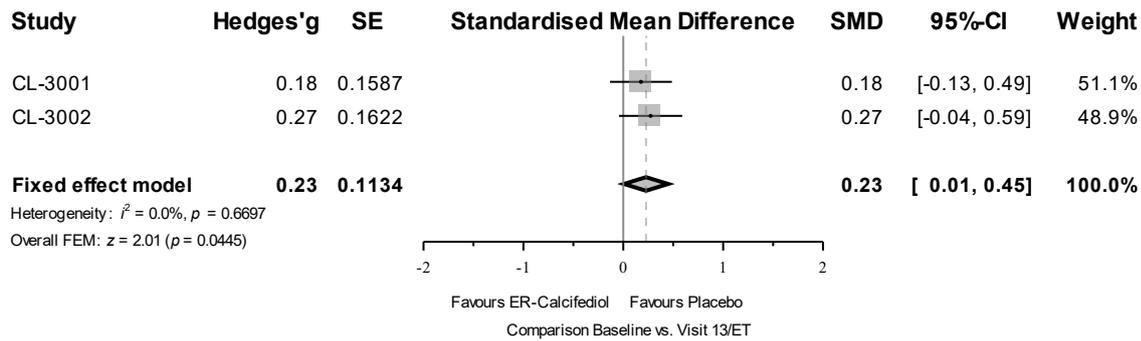


Quelle: F12.4.14.1. (3)

Abbildung 4-138 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,7711$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der ITT-Population für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET (Abbildung 4-138) bzw. zu EAP (Abbildung 4-19) sind gleichgerichtet.



Quelle: F12.4.14.1.s10 (3)

Abbildung 4-139 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET im Vergleich zu Baseline (PP-Population)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zum Zeitpunkt Visite 13/ET ($p = 0,6697$; $I^2 = 0,0\%$) im Vergleich zu Baseline keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der PP-Population der Studien CL-3001 und CL-3002 bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Ergebnisse der PP-Population (Abbildung 4-139) und ITT-Population (Abbildung 4-138) für den Endpunkt „Absolute Veränderung des Phosphat-Spiegels (mg/dl) im Serum“ zu Visite 13/ET sind gleichgerichtet.