

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio[®])

Takeda GmbH

Modul 4 A/B (Ergänzungen)
Colitis Ulcerosa/Morbus Crohn

Nachgereichte Angaben zu den am
14.07.2014 eingereichten
Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 06.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	5
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	5
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	5
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	6
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	11
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-12a: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13007 (Demographie, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 4-12b: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13011 (Demographie, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 4-14a: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13007 (Krankheitsspezifische Charakteristika, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 4-14b: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13011 (Krankheitsspezifische Charakteristika, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13007	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IVRS	Interactive Voice Response Systems
RCT	Randomized Controlled Trial
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

Als Ergebnis der Prüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers zur Nutzenbewertung hat der G-BA die Takeda GmbH mit Schreiben vom 30.07.2014, eingegangen am 31.07.2014, darauf hingewiesen, dass nicht alle nach dem 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Unterlagen bzw. gemäß den dort genannten Anforderungen entsprechend aufbereitete Unterlagen für den Wirkstoff Vedolizumab eingereicht wurden. Die Takeda GmbH kommt hiermit der Aufforderung nach, die folgenden ergänzenden Dokumente nach Vorgaben des G-BA nachzureichen.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die nachfolgenden Tabellen 4-12a und 4-12b sind auf Seite 79 des Moduls 4B einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12a: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13007 (Demographie, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF- α -naive Patienten		Anti-TNF- α -Versager	
	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
C13007	N=76	N=109	N=70	N=105
Alter [Jahre]: MW (SD)	38,8 (12,92)	35,0 (11,13)	37,5 (12,53)	37,6 (11,77)
<35 Jahre n (%)	33 (43)	61 (56)	35 (50)	48 (46)
\geq 35 Jahre n (%)	43 (57)	48 (44)	35 (50)	57 (54)
Geschlecht w/m (%)	49 / 51	46 / 54	59 / 41	56 / 44
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	60 (79)	79 (72)	62 (89)	98 (93)
schwarz	1 (1)	0	2 (3)	3 (3)
asiatisch	15 (20)	30 (28)	4 (6)	4 (4)
andere	0	0	2 (3)	0
nicht berichtet	0	0	0	0
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	67,3 (17,95)	64,5 (21,19)	70,4 (19,94)	69,7 (16,39)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	23,3 (5,54)	22,3 (5,99)	24,2 (5,98)	23,8 (5,07)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	18 (24)	27 (25)	18 (26)	24 (23)
Nichtraucher	58 (76)	82 (75)	52 (74)	81 (77)
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	15 (20)	15 (14)	35 (50)	47 (45)
West- / Nordeuropa	6 (8)	8 (7)	16 (23)	20 (19)
Zentraleuropa	22 (29)	30 (28)	6 (9)	12 (11)
Osteuropa	13 (17)	22 (20)	4 (6)	9 (9)
Asien/Australien/Afrika	20 (26)	34 (31)	9 (13)	17 (16)
Abkürzungen:				
BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich				

Tabelle 4-12b: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13011 (Demographie, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF- α -naive Patienten		Anti-TNF- α -Versager	
	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
C13011	N=50	N=51	N=157	N=158
Alter [Jahre]: MW (SD)	33,1 (9,91)	38,2 (12,25)	38,4 (13,81)	38,7 (12,15)
<35 Jahre n (%)	33 (66)	24 (47)	72 (46)	64 (41)
\geq 35 Jahre n (%)	17 (34)	27 (53)	85 (54)	94 (59)
Geschlecht w/m (%)	46 / 54	55 / 45	61 / 39	57 / 43
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	44 (88)	45 (88)	142 (90)	143 (91)
schwarz	0	0	5 (3)	4 (3)
asiatisch	6 (12)	4 (8)	3 (2)	5 (3)
andere	0	1 (2)	7 (4)	5 (3)
nicht berichtet	0	1 (2)	0	1 (<1)
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	71,7 (19,66)	67,1 (13,23)	71,2 (19,14)	70,3 (18,97)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	24,0 (5,48)	23,7 (4,30)	24,8 (6,32)	24,1 (5,38)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	11 (22)	20 (39)	47 (30)	45 (28)
Nichtraucher	39 (78)	31 (61)	110 (70)	113 (72)
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	5 (10)	18 (35)	90 (57)	84 (53)
West- / Nordeuropa	5 (10)	5 (10)	32 (20)	33 (21)
Zentraleuropa	29 (58)	21 (41)	17 (11)	20 (13)
Osteuropa	1 (2)	0	14 (9)	10 (6)
Asien/Australien/Afrika	10 (20)	7 (14)	4 (3)	11 (7)
Abkürzungen:				
BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich				

Die nachfolgenden Tabellen 4-14a und 4-14b sind auf Seite 81 des Moduls 4B einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 4-14.

Tabelle 4-14a: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13007 (Krankheitsspezifische Charakteristika, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF- α -naive Patienten		Anti-TNF- α -Versager	
	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
Charakteristika				
Kategorie				
C13007	N=76	N=109	N=70	N=105
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	5,6 (5,99)	7,3 (8,21)	10,9 (8,33)	11,1 (7,74)
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	320,4 (88,06)	321,6 (68,60)	331,1 (69,39)	334,8 (69,46)
≤330	43 (57)	65 (60)	36 (51)	52 (50)
>330	33 (43)	44 (40)	33 (47)	52 (50)
Glukokortikoidtherapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	21 (28) / 55 (72)	32 (29) / 77 (71)	24 (34) / 46 (66)	32 (30) / 73 (70)
Immunsuppressive Therapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	13 (17) / 63 (83)	17 (16) / 92 (84)	12 (17) / 58 (83)	16 (15) / 89 (85)
Extraintestinale Manifestationen ja/nein [n (%)]	50 (66) / 26 (34)	67 (61) / 42 (39)	54 (77) / 16 (23)	60 (57) / 45 (43)
Lokalisation der Erkrankung,[n (%)]				
Ileum	14 (18)	23 (21)	8 (11)	12 (11)
Kolon	28 (37)	32 (29)	14 (20)	31 (30)
Ileum und Kolon	34 (45)	54 (50)	48 (69)	62 (59)
andere	0	0	0	0
frühere Operationen aufgrund von Morbus Crohn: ja/nein [n (%)]	16 (21) / 60 (79)	39 (36) / 70 (64)	39 (56) / 31 (44)	54 (51) / 51 (49)
frühere Fistelkrankheiten: ja/nein [n (%)]	16 (21) / 60 (79)	41 (38) / 68 (62)	37 (53) / 33 (47)	43 (41) / 62 (59)
Ableitungsfistel [n (%)]				
ja	11 (14)	20 (18)	11 (16)	14 (13)
alle geschlossen	0	0	2 (3)	1 (<1)
keine Fistel zu Studienbeginn	65 (86)	89 (82)	57 (81)	90 (86)
Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab				

Tabelle 4-14b: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie C13011 (Krankheitsspezifische Charakteristika, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF- α -naive Patienten		Anti-TNF- α -Versager	
	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
C13011	N=50	N=51	N=157	N=158
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	5,0 (5,10)	7,3 (8,31)	11,5 (8,09)	11,6 (8,64)
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	286,1 (51,09)	307,3 (54,81)	306,1 (55,43)	316,1 (52,63)
≤330	41 (82)	33 (65)	107 (68)	99 (63)
>330	9 (18)	18 (35)	50 (32)	59 (37)
Glukokortikoidtherapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	11 (22) / 39 (78)	11 (22) / 40 (78)	61 (39) / 96 (61)	62 (39) / 96 (61)
Immunsuppressive Therapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	15 (30) / 35 (70)	15 (29) / 36 (71)	18 (11) / 139 (89)	19 (12) / 139 (88)
Extraintestinale Manifestationen ja/nein [n (%)]	27 (54) / 23 (46)	31 (61) / 20 (39)	103 (66) / 54 (34)	85 (54) / 73 (46)
Lokalisation der Erkrankung,[n (%)]				
Ileum	9 (18)	12 (24)	20 (13)	21 (13)
Kolon	12 (24)	8 (16)	40 (25)	40 (25)
Ileum und Kolon	29 (58)	31 (61)	97 (62)	97 (61)
andere	0	0	0	0
frühere Operationen aufgrund von Morbus Crohn: ja/nein [n (%)]	9 (18) / 41 (82)	19 (37) / 32 (63)	80 (51) / 77 (49)	73 (46) / 85 (54)
frühere Fistelkrankheiten: ja/nein [n (%)]	10 (20) / 40 (80)	14 (27) / 37 (73)	67 (43) / 90 (57)	57 (36) / 101 (64)
Ableitungsfistel [n (%)]				
ja	7 (14)	6 (12)	18 (11)	19 (12)
alle geschlossen	0	0	0	1 (<1)
keine Fistel zu Studienbeginn	43 (86)	45 (88)	139 (89)	138 (87)
Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab				

In den Studien C13007 und C13011 wurden die Daten für die Kategorisierung nach Anti-TNF- α -Naiven und Anti-TNF- α -Versagern einerseits aufgrund des IVRS (Interactive Voice

Response Systems) gemäß vorausgegangener Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren und andererseits anhand der klinischen Datenbank gemäß vorausgegangenem Versagen auf TNF- α -Inhibitoren bestimmt. Bei einzelnen Patienten waren diesbezüglich widersprüchliche Angaben dokumentiert. In Einklang mit dem ITT-Prinzip sind für die Kategorisierung der oben dargestellten Patientenpopulationen der C13007 und C13011 die Kriterien des IVRS verwendet worden. Um für das Poolen der Studien C13007 und C13011 die größtmögliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zu gewährleisten, sind für die Analysen aus 4.3.1.3 des Originaldokuments Modul 4B (eingereicht am 14.07.2014) nur diejenigen Anti-TNF- α -naiven Patienten aus der Studie C13007 berücksichtigt worden, für die sowohl nach IVRS als auch nach klinischer Datenbank keine Vortherapie mit TNF- α -Inhibitoren bzw. kein Versagen auf diese dokumentiert war. Diese Korrektur führte dazu, dass in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten in dem Placebo-Arm drei und in der Vedolizumab-Gruppe sechs Patienten weniger in die gepoolte Analyse der Induktionsphasen der C13007 und C13011 eingingen, als die Summe der entsprechenden Patientenzahlen aus Tabelle 4-12a und Tabelle 4-12b bzw. Tabelle 4-14a und Tabelle 4-14b ergibt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Die nachfolgende Tabelle ist auf Seite 94 des Moduls 4A einzufügen.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Symptomatik	Klinische Remission	Reduktion der Glukokortikoid-dosis	Klinisches Ansprechen	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
C13006	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.						

Die nachfolgende Tabelle ist auf Seite 100 des Moduls 4B einzufügen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Symptomatik	Klinische Remission	Reduktion der Glukokortikoid-dosis	Klinisches Ansprechen	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
C13007	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C13011	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.						

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

(einzufügen auf Seite 366 des Moduls 4B als Ersatz für vorhandene Tabelle 4-107)

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13007

Studie: C13007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
C13007	CSR_C13007

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_C13007)

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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** **nein**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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13007)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13007)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Symptomatik des Morbus Crohn****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinische Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Reduktion der Glukokortikoiddosis**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes

Endpunkt: Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.
